指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

目　　录

前言 …… 1
序 …… 3

1　疾病的遗传学基础

1.1. 染色体和遗传 …… 5
1.1.1. 人类染色体 …… 5
1.1.2. 性别的决定 …… 6
1.1.3. 家系中的遗传方式 …… 7
1.1.3.1. 常染色体显性遗传 …… 7
1.1.3.2. 常染色体隐性遗传 …… 10
1.1.3.3. 中间遗传 …… 15
1.1.3.4. X连锁隐性和显性遗传 …… 18
1.2. 基因、核酸和蛋白质 …… 21
1.2.1. DNA 的分子结构与复制 …… 21
1.2.1.1. 两种核酸及其分布 …… 21
1.2.1.2. DNA 的化学结构 …… 22
1.2.1.3. DNA 模型 …… 23
1.2.1.4. DNA 的复制 …… 24
1.2.2. DNA 与蛋白质合成 …… 28
1.2.2.1. 性状和蛋白质 …… 28
1.2.2.2. 蛋白质的结构和组成 …… 29
1.2.2.3. DNA 的功能 …… 30
1.2.2.4. RNA 的分子结构 …… 30
1.2.2.5. 信使 RNA …… 31
1.2.2.6. 遗传密码 …… 33
1.2.2.7. 核糖体 …… 34
1.2.2.8. 转运 RNA …… 35
1.2.2.9. 氨酰基 tRNA 合成酶 …… 36
1.2.2.10. 蛋白质的生物合成 …… 37
1.2.2.11. 中心法则和它的发展 …… 42
1.2.3. 基因的本质 …… 43
1.2.3.1. 基因和 DNA …… 43
1.2.3.2. 生化突变型 …… 45
1.2.3.3. 人的先天代谢缺陷 …… 46
1.2.3.4. 一基因一多肽学说 …… 47
1.2.4. 基因突变的分子基础 …… 48
1.2.4.1. 碱基类似物的诱发突变 …… 48
1.2.4.2. 改变 DNA 化学结构的诱变剂 …… 49
1.2.4.3. 结合到 DNA 分子上的化合物 …… 51
1.2.4.4. 基因突变与氨基酸顺序 …… 52
1.2.5. 酶和蛋白质合成的遗传调节 …… 54
1.2.5.1. 调节基因的概念 …… 54
1.2.5.2. 蛋白质合成的结构速率控制 …… 56
1.3. 遗传与环境在病因中的作用 …… 57

2　血红蛋白分子病

2.1. 正常血红蛋白的结构 …… 60
2.1.1. 一级结构 …… 62
2.1.2. 二级结构 …… 62
2.1.3. 三级结构 …… 62
2.1.4. 血红素 …… 63
2.1.5. 四级结构 …… 63
2.2. 血红蛋白的功能 …… 63
2.2.1. 血红蛋白携带氧的功能 …… 63
2.2.2. 血红蛋白的氧亲和力 …… 66
2.2.2.1. 玻尔效应(Bohr effect) …… 66
2.2.2.2. CO_2 的结合 …… 67
2.2.2.3. DPG 的结合 ……
2.3. 血红蛋白的分子遗传学 …
2.3.1. 人体血红蛋白的

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

2.3.1.1. 血红蛋白的发育变化 ……68
2.3.1.2. 血红蛋白的结构变异 ……69
2.3.2. 血红蛋白结构变异的分子遗传学基础 ……69
2.3.2.1. 控制珠蛋白合成的基因 ……69
2.3.2.2. 珠蛋白结构变异的本质 ……70
2.3.3. 血红蛋白合成速率的变异 ……73
2.3.3.1. 珠蛋白合成的控制 ……74
2.3.3.2. 珠蛋白缺乏的原因 ……74
2.4. 血红蛋白病的分子病理学 ……74
2.4.1. 异常血红蛋白病的分子病理学 ……75
2.4.1.1. 分子外部的氨基酸替代 ……75
2.4.1.2. 分子内部的氨基酸替代 ……78
2.4.2. 地中海贫血的分子病理学 ……85
2.4.2.1. α 地中海贫血 ……85
2.4.2.2. β 地中海贫血 ……88
结束语 ……94

3 血浆蛋白病

3.1. 血浆蛋白总论 ……100
3.1.1. 血浆蛋白的理化特性、分子结构特点 ……100
3.1.1.1. 各种血浆蛋白的理化特性 ……101
3.1.1.2. 各种血浆蛋白的分子结构特性，正常含量和生理功能 ……103
3.1.2. 血浆蛋白的生理作用 ……106
3.1.2.1. 血浆蛋白为维持生命所必需 ……106
3.1.2.2. 营养作用 ……106
3.1.2.3. 维持血浆胶体渗透压 ……106
3.1.2.4. 缓冲作用 ……106
3.1.2.5. 运输功能 ……106
3.1.2.6. 润滑作用 ……107
3.1.2.7. 免疫作用 ……107
3.1.2.8. 凝血作用和纤溶作用 ……107
3.1.2.9. 提供酶类 ……108
3.1.3. 血浆蛋白的体内分布 ……108
3.1.3.1. 生理情况 ……108
3.1.3.2. 血浆蛋白分布异常的机理 ……108
3.1.3.3. 病理性体液中的血浆蛋白 ……109
3.1.4. 血浆蛋白的合成代谢 ……111
3.1.4.1. 血浆蛋白的合成器官 ……111
3.1.4.2. 合成血浆蛋白的细胞超微结构 ……111
3.1.4.3. 血浆蛋白的合成机理异常 ……111
3.1.5. 血浆蛋白的分解代谢 ……112
3.1.5.1. 血浆蛋白的分解处 ……112
3.1.5.2. 血浆蛋白的分解异常 ……112
3.1.6. 血浆蛋白的体外丢失 ……112
3.1.6.1. 丢失的途径 ……112
蛋白尿 ……112
的蛋白丢失 ……113
3.1.6.4. 胃肠道中血浆蛋白的降解 ……114
3.2. 血清白蛋白 ……114
3.2.1. 白蛋白的特性、结构和遗传分型 ……114
3.2.1.1. 物理性质 ……114
3.2.1.2. 化学性质 ……115
3.2.1.3. 生物特性 ……117
3.2.1.4. 遗传分型 ……117
3.2.2. 白蛋白的生理功能和代谢 ……118
3.2.2.1. 生理功能 ……118
3.2.2.2. 代谢 ……119
3.2.3. 血清白蛋白的生理变化和病理变化 ……121
3.2.3.1. 生理变化 ……121
3.2.3.2. 病理变化 ……121
3.3. α_1-抗胰蛋白酶(α_1-AT) ……125
3.3.1. α_1-AT 的性质、结构和遗传分型 ……125
3.3.1.1. 物理性质 ……125
3.3.1.2. 化学性质 ……125
3.3.1.3. 免疫性质 ……125
3.3.1.4. 生物学性质 ……126
3.3.1.5. 遗传分型 ……126
3.3.2. α_1-AT 缺乏与肺气肿 ……127
3.3.3. α_1-AT 缺乏与肝脏疾病 ……129
3.3.4. α_1-AT 缺乏的实验诊断方法 ……129
3.3.4.1. α_1-AT 含量测定 ……129
3.3.4.2. 血清胰蛋白酶抑制力(STIC)测定 ……129
3.3.4.3. 血清蛋白电泳 ……129
3.3.5. α_1-AT 缺乏症的预防和治疗 ……130
3.3.5.1. 预防 ……130
3.3.5.2. 治疗 ……130
3.3.6. 小结 ……130

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

3.4. 铜蓝蛋白……130
3.4.1. 铜蓝蛋白的理化性质、免疫性质和遗传变种……131
3.4.1.1. 物理性质……131
3.4.1.2. 化学性质……131
3.4.1.3. 免疫性质……132
3.4.1.4. 遗传变种……132
3.4.2. 铜蓝蛋白的生理功能、代谢和正常水平……133
3.4.2.1. 生理功能……133
3.4.2.2. 代谢……134
3.4.2.3. 正常水平……134
3.4.3. 铜蓝蛋白的病理变化……135
3.4.4. 遗传性铜蓝蛋白缺乏症——肝豆状核变性……136
3.4.4.1. 定义……136
3.4.4.2. 遗传……136
3.4.4.3. 发病原因……136
3.4.4.4. 临床表现……136
3.4.4.5. 生化诊断依据……136
3.4.4.6. 治疗原则……137
3.5. 结合珠蛋白(Hp)……137
3.5.1. 结合珠蛋白的特性、结构和分型……137
3.5.1.1. 物理特性……137
3.5.1.2. 化学性质……138
3.5.1.3. 免疫性质……140
3.5.1.4. 遗传分型……141
3.5.2. 结合珠蛋白的生理功能和代谢……143
3.5.2.1. 生理功能……143
3.5.2.2. 代谢……143
3.5.2.3. 生理变化……143
3.5.3. 结合珠蛋白与临床疾病的联系……144
3.5.3.1. 高结合珠蛋白血症……144
3.5.3.2. 低结合珠蛋白血症……145
3.5.4. 小结……145
3.6. 运铁蛋白……145
3.6.1. 运铁蛋白的特性、结构和分型……145
3.6.1.1. 物理特性……145
3.6.1.2. 化学特性和结构……146
3.6.1.3. 免疫性质……147
3.6.1.4. 遗传分型……148
3.6.2. 运铁蛋白的生理功能和代谢……148
3.6.2.1. 生理功能……148
3.6.2.2. 代谢……149
3.6.2.3. 运铁蛋白运输铁离子的机理……151
3.6.3. 运铁蛋白和临床疾病……152
3.6.4. 遗传型无运铁蛋白血症……152
3.7. 补体系统……153
3.7.1. 补体系统的组成和命名……153
3.7.1.1. 补体系统的组成……153
3.7.1.2. 补体抑制因子……153
3.7.1.3. 备解素因子……153
3.7.2. 补体系统各成分的理化特性……154
3.7.2.1. C1q……154
3.7.2.2. C1r 和 C1s……154
3.7.2.3. C2……155
3.7.2.4. C3、C4 和 C5……155
3.7.2.5. C6～C9……155
3.7.2.6. Ci 抑制物……155
3.7.2.7. C3b 灭活素……156
3.7.2.8. 过敏毒素灭活素……156
3.7.2.9. 备解素……156
3.7.2.10. B 因子(即 C3 活化素原)……156
3.7.2.11. D 因子……156
3.7.3. 补体的活化过程……156
3.7.3.1. 补体活化的传统途径……156
3.7.3.2. 补体活化的替代途径……158
3.7.4. 补体的生物学效应……160
3.7.4.1. 灭活病毒……161
3.7.4.2. 促进吞噬……161
3.7.4.3. 免疫粘附……161
3.7.4.4. 免疫共聚作用……161
3.7.4.5. 过敏毒性……161
3.7.4.6. 白细胞趋化作用……161
3.7.4.7. 解毒作用……161
3.7.4.8. 释放激肽……161
3.7.4.9. 凝血作用……161
3.7.4.10. 溶细胞作用……161
3.7.5. 补体的病理损害机理……161
3.7.5.1. 溶血性疾病……162
3.7.5.2. 免疫复合物病……163
3.7.6. 补体的异常……164
3.7.6.1. 获得性补体异常……164
3.7.6.2. 遗传性异常……166
3.7.7. 补体分析的实验室检查要点……
3.8. 免疫球蛋白……

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

3.8.1. 免疫球蛋白的分类和结构 ……168
3.8.1.1. 免疫球蛋白的基本结构 ……168
3.8.1.2. 各类免疫球蛋白的构型特点和亚类 ……170
3.8.1.3. 免疫球蛋白分子结构的解剖 ……173
3.8.1.4. 链间解离 ……174
3.8.1.5. 免疫球蛋白的不同结构和分子的异质性 ……174
3.8.2. 免疫球蛋白的理化和生物学特性 ……174
3.8.2.1. IgG ……174
3.8.2.2. IgA ……176
3.8.2.3. IgM ……176
3.8.2.4. IgD ……177
3.8.2.5. IgE ……177
3.8.3. 免疫球蛋白的正常代谢及其血浆含量的生理变化 ……177
3.8.3.1. 免疫球蛋白的合成 ……177
3.8.3.2. 免疫球蛋白的分解代谢 ……178
3.8.3.3. 血清 Ig 含量的生理变化 ……178
3.8.3.4. 免疫球蛋白在体内的分布 ……179
3.8.4. 免疫球蛋白的疾病生化学 ……180
3.8.4.1. 无丙球血症和低丙球血症 ……180
3.8.4.2. 异常丙球血症 ……181
3.8.4.3. 高丙球血症 ……182

4 先天性代谢缺陷概述

4.1. 先天性代谢缺陷的表现 ……191
4.1.1. 代谢紊乱 ……191
4.1.1.1. 酶缺陷导致产物生成的缺乏 ……191
4.1.1.2. 酶缺陷导致底物及其衍生物的积聚 ……192
4.1.1.3. 酶活力升高导致产物生成增多 ……192
4.1.2. 临床症状 ……192
4.2. 先天性代谢缺陷的病因 ……193
4.2.1. 酶缺陷的本质 ……193
4.2.2. 症状表现的本质 ……194
4.3. 先天性代谢缺陷的诊断 ……195
4.3.1. 临床体检 ……195
4.3.2. 实验诊断 ……195
4.3.2.1. 代谢物的测定 ……195
4.3.2.2. 缺陷酶的分析 ……196
4.3.2.3. 家系分析 ……196
4.4. 先天性代谢缺陷的防治 ……197
4.4.1. 先天性代谢缺陷的预防 ……197
4.4.1.1. 杂合体的检出 ……197
4.4.1.2. 筛选检查 ……197
4.4.1.3. 出生前诊断 ……198
4.4.2. 先天性代谢缺陷的治疗 ……199
4.4.2.1. 限制底物的摄入 ……199
4.4.2.2. 补充疗法 ……199
4.4.2.3. 排除疗法 ……199
4.4.2.4. 供给维生素辅助因子 ……199
4.4.2.5. 代谢抑制剂的应用 ……199
4.4.2.6. 避免诱病的因素 ……200
4.4.2.7. 酶的诱导 ……200
4.4.2.8. 补充缺失的酶或蛋白质 ……200
4.4.2.9. 器官的移植 ……200
4.4.2.10. 基因的校正 ……200
结束语 ……200

5 氨基酸代谢病

5.1. 氨基酸的营养和分布 ……203
5.1.1. 氨基酸的需要 ……203
5.1.1.1. 需要量 ……203
5.1.1.2. 影响需要量的因素 ……204
5.1.1.3. 必需氨基酸缺乏的症状 ……204
5.1.1.4. 氨基酸过多的毒害 ……204
5.1.2. 体液中的氨基酸 ……204
5.1.2.1. 氨基酸的消化和吸收 ……204
5.1.2.2. 正常状态下体液的氨基酸含量 ……205
5.1.2.3. 病理状态下氨基酸含量的变化 ……205
5.2. 氨基酸分解代谢病 ……207
5.2.1. 芳香族氨基酸代谢缺陷 ……207
5.2.1.1. 苯丙氨酸和酪氨酸的代谢 ……207
5.2.1.2. 苯丙氨酸代谢缺陷：苯酮尿症 ……209

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

5.2.1.3. 苯丙氨酸代谢的其他缺陷 ……213
5.2.1.4. 酪氨酸代谢缺陷 ……213
5.2.1.5. 黑酸尿症 ……214
5.2.1.6. 白化病 ……216
5.2.2. 支链氨基酸代谢缺陷 ……219
5.2.2.1. 支链氨基酸的代谢 ……219
5.2.2.2. 枫糖尿症 ……221
5.2.2.3. 高缬氨酸血症 ……223
5.2.2.4. 异戊酸血症 ……223
5.2.2.5. 新型的支链氨基酸代谢病 ……224
5.2.3. 含硫氨基酸代谢缺陷 ……226
5.2.3.1. 含硫氨基酸的代谢 ……226
5.2.3.2. 同型胱氨酸尿症 ……227
5.2.3.3. 非经典的同型胱氨酸血症 ……230
5.2.3.4. 其他含硫氨基酸代谢病 ……231
5.2.4. 尿素循环缺陷 ……232
5.2.5. 赖氨酸代谢缺陷 ……236
5.2.5.1. 赖氨酸的中间代谢 ……236
5.2.5.2. 高赖氨酸血症 ……236
5.2.5.3. 其他的赖氨酸代谢缺陷 ……238
5.2.6. 甘氨酸和肌氨酸代谢缺陷 ……238
5.2.6.1. 甘氨酸和肌氨酸的代谢 ……238
5.2.6.2. 高甘氨酸血症 ……240
5.2.6.3. 高肌氨酸血症 ……241
5.2.7. 亚氨基酸代谢缺陷 ……242
5.2.7.1. 高脯氨酸血症 ……242
5.2.7.2. 羟脯氨酸血症 ……244
5.2.8. 咪唑氨基酸代谢缺陷 ……246
5.2.8.1. 组氨酸血症 ……246
5.2.8.2. 肌肽血症 ……249
5.2.9. 丙氨酸和色氨酸代谢缺陷 ……250
5.2.9.1. β-丙氨酸的代谢缺陷 ……250
5.2.9.2. 色氨酸代谢缺陷 ……253
5.3. 氨基酸转运病 ……253
5.3.1. 氨基酸在细胞膜上的转运 ……254
5.3.1.1. 膜的结构和功能 ……254
5.3.1.2. 氨基酸转运的遗传控制 ……256
5.3.2. 专一性氨基酸转运病 ……257
5.3.2.1. 胱氨酸尿症 ……257
5.3.2.2. 高胱氨酸尿症 ……260
5.3.2.3. 高氨基二酸尿症 ……260
5.3.2.4. Hartnup 病 ……261
5.3.2.5. 家族性的肾型亚氨基甘氨酸尿症 ……262
5.3.3. 广泛性氨基酸转运病 ……263
5.3.3.1. Fanconi 综合征 ……264
5.3.3.2. Lowe 氏眼-脑-肾综合征 ……264

6 嘌呤和嘧啶代谢病

6.1. 嘌呤代谢病 ……272
6.1.1. 嘌呤的代谢 ……272
6.1.1.1. 嘌呤的生物合成 ……272
6.1.1.2. 嘌呤代谢的酶系 ……272
6.1.1.3. 嘌呤代谢的调节 ……273
6.1.2. 痛风 ……273
6.1.2.1. 临床表现 ……273
6.1.2.2. 生化异常 ……276
6.1.2.3. 痛风的分类 ……276
6.1.2.4. 发病机理 ……277
6.1.2.5. 遗传 ……279
6.1.2.6. 诊断 ……279
6.1.2.7. 治疗 ……280
6.1.3. 自毁容貌综合征 ……280
6.1.3.1. 临床表现 ……280
6.1.3.2. 酶的缺陷 ……281
6.1.3.3. 生化异常 ……281
6.1.3.4. 病因分析 ……281
6.1.3.5 遗传 ……283
6.1.3.6. 诊断和治疗 ……283
6.1.4. 黄嘌呤尿症 ……283
6.1.4.1. 临床特征和生化异常 ……283
6.1.4.2. 病因和遗传 ……283
6.1.4.3. 诊断和治疗 ……283
6.2. 嘧啶代谢病 ……284
6.2.1. 乳清酸的代谢 ……284
6.2.1.1. 乳清酸的生物合成 ……284
6.2.2. 乳清酸尿症 ……28
6.2.2.1. 临床表现 ……2
6.2.2.2. 发病机理 ……
6.2.2.3. 遗传 ……
6.2.2.4. 诊断和

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

6.2.2.5. 遗传性乳清酸尿症的变型 ……286
附录
Ⅰ 先天性代谢缺陷英中病名对照 …289
Ⅱ 先天性代谢缺陷的分类 ……293
Ⅲ 常用的新生儿代谢缺陷筛选检查法 ……315

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

前　言

十多年来，随着实验技术的进步，遗传性代谢病研究取得巨大进展，发现新病种与日俱增，研究深度逐步进入分子水平，每年发表的遗传性代谢病研究论文数以万计，分散在医学和生物学各门学科的书刊杂志。因此，广大医学临床和科学工作者迫切要求出版一些能系统地介绍遗传性代谢病的有关科学知识和近代进展的书籍，这就是我们编写本书的目的。

本书比较系统地讨论了蛋白质和核酸的遗传性代谢病。全书共分六章：第一章应用近代遗传学概念阐明疾病的遗传学基础，第二章和第三章分别介绍血红蛋白分子病和血浆蛋白分子病，从蛋白质的结构和功能联系，从分子遗传学和分子病理学角度讨论分子病的本质，第四章根据生物化学和遗传学的知识，讨论先天性代谢缺陷的基本概念，最后，在第五章和第六章专门讨论氨基酸代谢病以及嘌呤和嘧啶代谢病。

遗传性代谢病研究所以吸引着医学临床和科学工作者的注意，除了因为有些代谢病发病率较高且有严重的临床症状外，大多数遗传性代谢病都属于罕见病，但通过对这些罕见的代谢病的研究，可以帮助我们弄清人体正常代谢的性质及其遗传控制，指导我们进行代谢病的预防和治疗。因此，研究罕见的代谢病同样具有重大的科学价值。所以，我们在本书里尽可能全面地罗列和介绍各种罕见的代谢病。

本书于1978年夏脱稿，承蒙复旦大学谈家桢教授、浙江医科大学郁知非教授和上海市儿童医院黄中主任审阅部分章节，并蒙上海市静安区中心医院姚光弼主任、上海卫生干部进修学院周恒铎老师审阅全稿，提出宝贵意见，特别是谈家桢教授还在百忙中为本书作序，在此一并致以衷心的感谢。

由于遗传性代谢病研究的进展十分迅速，涉及的学科相当广泛，加上编者的知识和经验有限，本书中缺点错误在所难免，恳切希望读者批评指正。

编　者　1980年春

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

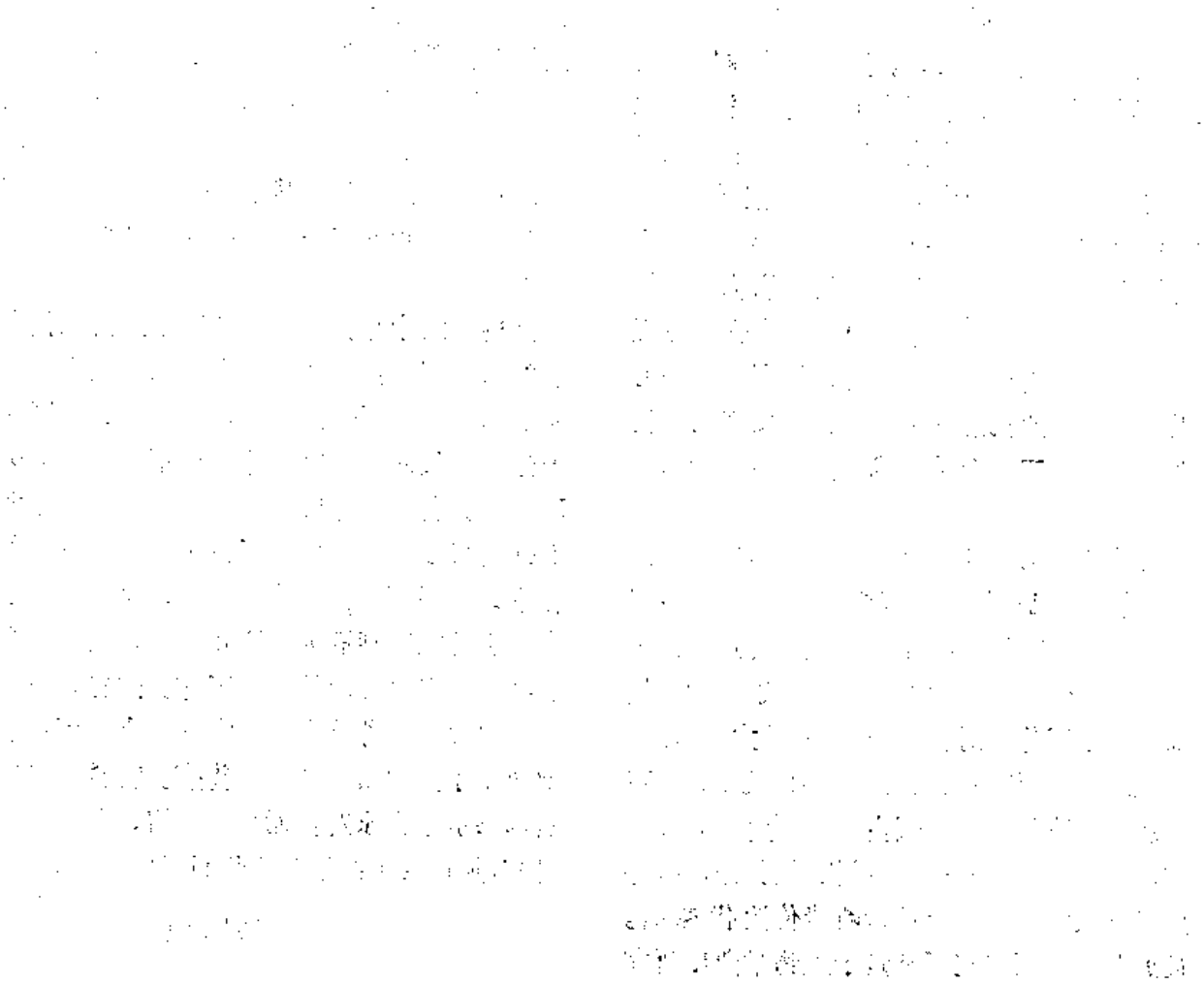
序

代谢病(metabolic diseases)是医学和生物学研究的一个重要课题。遗传性代谢病是指蛋白质生物合成异常引起的一类疾病。如果异常的是酶，那么由酶所催化的中间代谢便发生缺陷，称为先天性代谢缺陷(inborn errors of metabolism)；如果异常的是结构蛋白等蛋白质分子，由此引起的疾病称为分子病(molecular disease)。从 Garrod (1908)提出先天性代谢缺陷的概念和 Pauling(1949)提出分子病的概念到现在，已经发现的遗传性代谢病约二千余种，成为人类最庞大的一类疾病。

遗传性代谢病的研究涉及医学和生物学的各个领域，已引起临床医学、病理学、实验医学、以及遗传学、生物化学、分子生物学，甚至物理学和化学工作者的重视。由于各学术领域的科学工作者对代谢病进行了大量的工作，已使某些代谢病研究深入到分子水平。不仅从分子遗传学研究蛋白质生物合成的异常，而且从分子病理学探讨代谢病的病因，并应用近代科学技术产前诊断遗传性代谢病。最近几年，还出现了从量子生物学角度研究代谢病本质的探索性工作。另一方面，通过遗传性代谢病的研究，弄清了人体一些物质的代谢途径及其遗传控制，帮助阐明蛋白质多态现象的本质和人类遗传变异的规律，以及生长、分化和其他基本的生物学问题，成为基础理论研究和临床相结合促进科学发展的范例。

国内，六十年代初逐步开展了遗传性代谢病的研究工作，在血红蛋白病和蚕豆病等方面的研究取得了一些进展，但总的来说，国内的遗传性代谢病研究工作做得不多，研究面不够广，研究的深度特别是从分子遗传学方面探讨代谢病的本质做得更少，这与临床工作中经常遇到的代谢病问题，以及近代分子生物学的突飞猛进远远不相适应。因此，今后必须加强这方面的研究工作。这里，我高兴地向读者推荐这本书，它比较全面而系统地介绍了蛋白质和核酸遗传病。我希望通过这本书引起大家对代谢病的重视，深入开展研究，加速我国医学和生物科学的发展。

谈家桢 1980年春



指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

1 疾病的遗传学基础

刘 祖 洞

代谢病的种类很多，本书讨论的是蛋白质和核酸的遗传性代谢病。不论那一类代谢病，从临床特征、病理变化和生理异常来看，都可归之于某一种酶（蛋白质）的先天缺陷，而某一种酶（蛋白质）的先天缺陷又可归之于某一异常的遗传物质（基因）。这种情况现在通称为“先天代谢缺陷”（inborn error of metabolism）。早在七十年前，英国医生 Garrod[1] 已注意到这种情况，并开始使用这个名称了。

Garrod 注意到遗传性代谢病的另一个特征，就是家族性分布。虽然代谢病就每一种讲，是一种稀有病，可是在一个家族内往往可以找到几个人有这种病，而他们的父母或其他亲戚看来是相当正常的。还有，双亲常常有亲缘关系，大都是表兄妹结婚。Garrod 看到这些情况，便下结论说，这种代谢病有遗传基础。他跟遗传学家 Bateson 讨论，后者认为，这情况很容易用那时刚发现的孟德尔定律（Mendel's laws）来说明。

Garrod 对先天代谢病的说明是这样的：一种特定酶的缺失，使正常代谢反应的某一点上出现障碍，结果，在障碍前面的代谢物积累起来，而障碍以后的代谢物不能形成，从而出现代谢病的各种生化学、病理学和临床上的变化。

尽管代谢病有关的酶（蛋白质）可以很不相同，所造成的代谢紊乱和临床病变也是多种多样的，但是相当大量的代谢病都可用一个简单的程序来说明：在遗传上有异常基因的存在，在生化上造成酶结构的改变，使催化性能有缺陷，或使酶极不稳定，很容易在组织中破坏，引起酶的缺失，或形成的酶的数量减少或根本不产生，使酶的活性不足或完全没有。

蛋白质和核酸代谢病的发生，自然跟其它代谢病一样，也是由于酶（蛋白质）的缺陷，而酶的缺陷又追溯到异常基因的存在，所以我们在这一章里，先尽可能以代谢病为例，说明各种遗传方式，然后从分子遗传学角度，讨论基因、核酸和蛋白质的关系，作为本书以后各章的基础。在本章的结尾，提一提遗传与环境的关系。

1.1. 染色体和遗传

对遗传现象有兴趣的人，总想找寻遗传的物质基础。大家知道，动物和植物由亿万细胞组成，每个细胞有一个核，核中有一定数目的微小结构，叫做染色体（chromosome）。为什么这样称呼，因为它们对某些染料有亲和力。但是到 1903 年医科学生 Sutton[2] 才把遗传现象和这些微小结构联系起来，这就是所谓遗传的染色体学说（chromosome theory of heredity）。根据这个学说，染色体带有遗传因子或基因，而细胞分裂中的染色体行为为孟德尔式遗传（Mendelian inheritance）提供了根据。所以我们先从染色体谈起，然后谈到各种遗传方式。

1.1.1. 人类染色体

染色体存在于细胞核中，通常只有在细胞分裂时经过特殊染色后才可以清楚地看到。因为在这个时候，染色体浓缩，变粗，更容易

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

染上颜色。染色体的绝对长度和一般外形时有变动，这看分裂细胞的来源、处理的方法和染色的种类而定，但在一般情况下，依然保留它们的个体性。

不同生物的染色体数不同，但对每一个种来说是恒定的。图 1-1 是正常人的染色体，共有 46 个。每一染色体含有两个染色单体(chromatids)，而两个染色单体相连的地方是着丝粒 (centromere)。各个染色体上的着丝粒位置不同，有位于中部的，有接近中部的，一直到几乎位于端部的，从而使染色体两臂的长短有各种不同的变化。还有各个染色体的长度相差也很大，最长的染色体大约是 7μ，约为最短染色体长度的 5 倍。把人的 46 个染色体依照着丝粒位置和相对长度，顺序地排成 23 对。除一对与性别决定直接有关的性染色体(sex-chromosomes)以外，其余22对常染色体 (autosomes)分别给以 1 到 22 号码。这 23 对染色体归并为 7 群，性染色体中的X染色体属于C群，而性染色体中的Y染色体很小，属于G群[8]。染色体群与群间是易于分开的，但在某些群内个别染色体间，单是根据着丝粒位置和染色体相对长度，还不能十分确切地分开来。现在染色技术有了很大进步，原来不能相互区分的染色体，已可一一地加以区分了(表 1-1)。

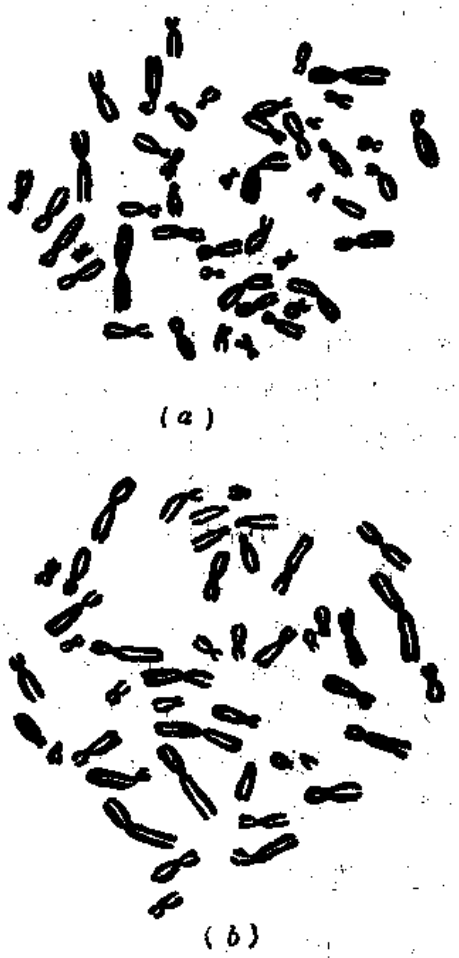


图 1-1 正常人有46个染色体
(a)女 (b)男

表 1-1 人的染色体的分群

群	号 码	长 度	着丝粒位置
A	1~3	很 长	中间附近
B	4~5	长	亚 中 间
C	6~12,X	中 等	亚 中 间
D	13~15	中 等	近 端
E	16~18	相当短	中间附近
F	19~20	短	中 间
G	21~22,Y	很 短	近 端

1.1.2. 性别的决定

上面已讲过，人的46个染色体可配成23对，其中 22 对在男性和女性是一样的，叫做常染色体。另一对性染色体在女性中是两个X染色体，通常记作XX，而男性中，只有一个X染色体，还有一个是很小的Y染色体，通常记作XY。形成生殖细胞时，要经过减数分裂。减数分裂时，染色体数从 46 个减为 23 个。每个配子从 22 对常染色体中各得到一个，是22个常染色体。但性染色体在男女中不同，女性中是同样的一对，形成的卵子中总是得到一个X，所以女性只能产生一种卵，有 22 个常染色体和一个X染色体，记作 22 + X，而男性中性染色体不同，形成的精子或得到X染色体，或得到Y染色体，所以男性可以产生两种精子，一种记作 22 + X，一种记作 22 + Y。带有X的卵子与带有X的精子结合，得到XX合子，发育成为女性；带有X的卵子与带有Y的精子结合，发育成为男性。人的性

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

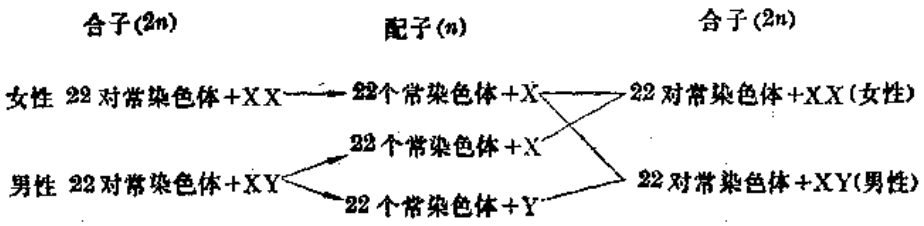


图 1-2 人的性别决定

别决定形式可图解如上(图 1-2)：

讲了人类染色体的分类和性别决定的形式以后，我们可以根据遗传的染色体学说，用染色体上的基因来说明代谢病等各种遗传病的遗传方式了。

1.1.3. 家系中的遗传方式

研究人类疾病的遗传方式，一般从家系分析(pedigree analysis)着手，根据病人口述和家庭访问，画成家系，然后从病员在家系中的分布情况，判断疾病的遗传方式。

从家系来研究遗传，除了可以帮助我们了解疾病的遗传方式外，还有其它重要理由。我们了解某种疾病的遗传方式以后，询问病员亲属他们自己的发病可能性以及出生患病儿童的机会时，我们就可根据有关疾病的遗传方式，给以应有的指导。此外，家族史往往可以帮助诊断。如一个孩子被带到医生那里，因为这个孩子脸色不好，出现轻度黄疸，怀疑染上了肝炎，但按肝炎治疗无效。医生进一步检查病人时，询问家族内是否还有其它人也有这种情况。发现连续三代的亲属中也有类似患者，这样医生就考虑可能是遗传性的溶血性贫血症，进行血红蛋白检查，根据患者的异常血红蛋白特性和病人在家系内的分布情况，诊断为一种不稳定血红蛋白病[4]。所以了解了家族史，有助于对疾病的正确诊断。

绘制家系图时，先从有某种遗传病的人开始，通过这个人，使医生注意到了这个家系。这个人就称为先证者〔propositus(男性)，propositа(女性)，propositi(复数)〕，先证者在家系中的地位用箭头指出。然后询问兄弟姊妹有无同样疾病，问到父方和母方亲属的身体情况，把问到的情况仔细地记录下来，以便进一步分析。

1.1.3.1. 常染色体显性遗传 疾病的遗传方式有几种，其中有一种是常染色体显性遗传(autosomal dominant inheritance)。以这种方式遗传时，每一患病个体有一患病的亲体，而且患者的男女比率大致相等。

我们现在先用一遗传性青紫病的家系来说明常染色体显性遗传[5]。青紫是一种血红蛋白病，病人在出生时，指(趾)甲、嘴唇、口腔粘膜和皮肤都呈青紫色，此外没有其它症状，对日常活动和体力劳动也无影响。关于青紫的病因和临床症状在血红蛋白分子病一章中(第 78 页)还要详细谈到。

这里，我们先介绍一个青紫病家系(图1-3)。在这个家系中，我们可以看到有几个特点：

·病人双亲中，总有一方是有病的。换句话说，这病由患者直接传给患者。

·男女患者的数目大致相同，即不分男女，都有同等机会生这种病。

·病人所生的小孩中，大约有一半的人患这病。

·与患者个体有血缘关系的正常亲属不会出生有病的子女。

因为男女都可有病，与性别无关，所以我们认为这病是由某对常染色体上的基因决定的。常染色体是成对的，所以常染色体上的基因也是成对的。如把这对有关的基因称之为M和m，那末M和m就是一对等位基因(alleles)，因为这两基因位于某一对常染色体上的同一位点(locus)。又如假定M和m同时存

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

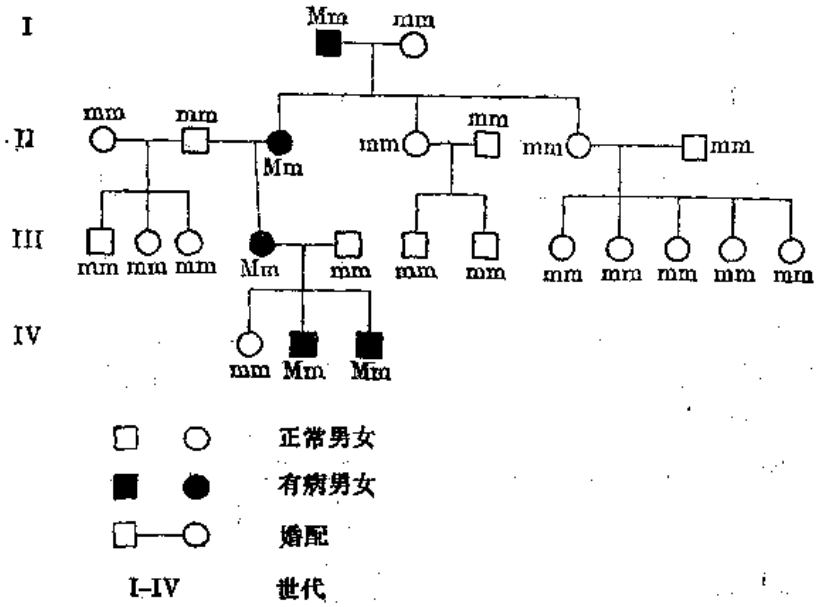


图 1-3 遗传性青紫的一个家系

时，只有M基因的作用显示出来，呈现某种临床症状，而m 基因的作用不表达出来，我们就把M基因称为显性基因 (dominant gene)，而把它的等位基因 m 称为隐性基因 (recessive gene)。显性基因通常用大写英文字母表示，而相对的隐性等位基因用小写英文字母表示。根据上面的假定，现在我们就把青紫病人记作Mm，而把正常人记作mm。青紫病人的显性基因一定来自双亲中的一方，所以双亲中的一方也是Mm，也有青紫，这样就出现连续传代的现象。患病个体的有血缘关系的正常亲属都是 mm，所以不会出生有病的子女。

有病或无病，这是表现出来的性状，遗传学上称之为表型(phenotype)，例如有青紫和没有青紫是不同的表型。控制各种表型的遗传组成，叫做基因型或遗传型(genotype)，例如青紫病人的基因型是 Mm，正常人的基因型是mm。基因型Mm的人，两基因不同，称为杂合体(heterozygote)，而基因型 mm 的人，两基因相同，称为纯合体 (homozygote)。基因型和表型的关系清楚以后，我们就可把这家系中每一人的基因型一一注明了。

因为M对m是显性，M基因的作用在杂合体上表现出来，而且M和m这对等位基因是在常染色体上，所以我们说，青紫的遗传方式是常染色体显性遗传。

这儿还要谈两个问题，使我们对疾病的遗传方式和有关基因的传递规律可有进一步的了解。

以常染色体显性方式遗传的疾病，患者个体事实上都是杂合体，他们有一引起病理变化的显性基因和一正常的等位基因，例如象上述青紫患者那样。在代谢病方面，显性基因的纯合体一般难以看到，因为根据推测，显性纯合体一定要比杂合体严重得多，很可能在生命的早期消失了。

不过严格地说，一个性状以显性方式遗传时，一对同源染色体的相应位点上的那个基因都是显性时，与只有一个是显性而另一个是隐性时，表型上应该是一样的。这样的例子在代谢病方面是不容易找到的，但是有一些生理性状的显性遗传方式符合这个要求，有关耳垢的遗传就是这方面的一个例子。耳垢看来是一个正常性状，但因与狐臭有关，所以也是一个病理性状。通过耳垢这个例子，我们要说明孟德尔式遗传中，亲代配子如何产生，子裔表型如何分离，使我们对显性遗传方式有更透彻的了解，同时对于以后将要说

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

明的几种遗传方式的掌握也能有所帮助。

人的耳垢，是外耳壁上耳垢腺的分泌，由于腺体发达程度的差异可以分为两种，一种是干型，耳垢象干的粉末一样，还有一种是湿型，耳垢象饴一样。湿型的人不仅耳垢腺发达，腋窝的汗腺也多发达，这就是狐臭的原因。根据家系调查，知道干型的人相互结婚，子女都是干型的，湿型的人相互结婚，子女也有都是湿型的，也有混有干型的，那末遗传方式是怎样的呢？

如果把控制干型耳垢的基因记作 d，控制湿型耳垢的基因记作 D，并假定这对基因位于常染色体上，且有显隐性关系，象上述青紫的遗传一样，这样耳垢干湿型的遗传就可说明了。例如我们可以把干型的人记作 dd，这样干型的人相互结婚，当然只能产生干型的子女。现在详细地用图 1-4 表示：

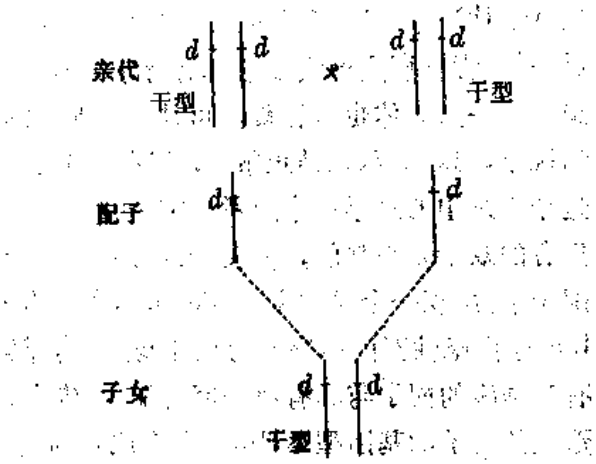


图 1-4 耳垢的遗传(一)

干型的人相互结婚，dd×dd。假定d基因位于某对同源染色体的某一对应位置上，图示配子的形成和随机结合

因为在形成配子(精子或卵子)时，染色体数减半，所以染色体上的基因数也随之减半，基因型 dd 的人形成配子时，只能得到其中一个基因，所以形成的配子都带有d。配子与配子相互结合而成合子时，染色体数恢复，基因数也就成双了。所以具有 d 基因的配子与具有 d 基因的配子结合，得到的受精卵都是 dd。这样干型的人(dd)相互结婚，子女都是干型(dd)，就可以理解了。

如果干型的人与湿型的人结婚，干型的人的基因型都是 dd，但湿型的人的基因型可以有 DD 和 Dd 两种，所以可以有两种不同情况：

• 基因型 dd 的人和 DD 的人结婚，子女的基因型只有一种，都是 Dd，耳垢是湿型(图 1-5)。

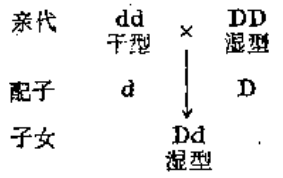


图 1-5 耳垢的遗传(二)

dd×DD

因为 dd 个体产生的配子都是 d，DD 个体产生的配子都是 D，两性配子结合后，形成的受精卵都是 Dd。因为D对d显性，所以子女的耳垢都是湿型。

• 基因型 dd 的人和 Dd 的人结婚，子女的基因型有两种，一种是 Dd，耳垢是湿型，一种是dd，耳垢是干型(图 1-6)。

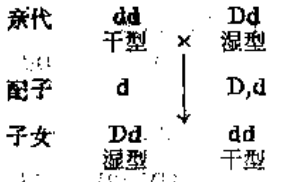


图 1-6 耳垢的遗传(三)

dd×Dd

因为 dd 个体产生的配子都是 d，而 Dd 个体可以产生两种配子，一种是 D，一种是d，两种配子的比例是1:1。雌雄配子结合后，形成两种不同的受精卵，一种是 Dd，因为D对d显性，所以表型是湿型，另一种是 dd，表型是干型，所以子女的表型比例是1:1。人类家庭很小，只有几个孩子，在一个小家庭内，也可能几个孩子都是湿型，或都是干型，不过平均起来，象这样的家庭中，子女中大约有一半是湿型的，一半是干型的。

如果湿型的人与湿型的人相互结婚，因为湿型的人的基因型可以有 DD 和 Dd 两种

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

所以可有几种不同的情况：

• 基因型 DD 的人相互结婚，他们的子女都是 DD，所以子女都是湿型。关于基因的传递方式，和基因型 dd 的人相互结婚一样。

• 基因型 DD 的人和 Dd 的人结婚，子女的基因型也有两种，DD 和 Dd，表型跟双亲一样（图 1-7）。

亲代	DD 湿型	×	Dd 湿型
配子	D	↓	D,d
子女	DD 湿型		Dd 湿型

图 1-7 耳垢的遗传（四）
DD × Dd

因为 DD 个体产生的配子都是 D，而 Dd 的人可以产生两种配子，一种是 D，另一种是 d，两种配子的比例相等。雌雄配子结合后，可以形成两种不同的受精卵，一种是 DD，另一种是 Dd，两者的比例在理论上是 1:1，但是因为 D 对 d 是显性，所以子女的耳垢都是湿型。

• 基因型 Dd 的人相互结婚，子女的基因型有三种，表型有干型和湿型两种（图 1-8）。

亲代	Dd 湿型	×	Dd 湿型
配子	D,d	↓	D,d
子女	1DD:2Dd:1dd 3 湿型		1 干型

图 1-8 耳垢的遗传（五）
Dd × Dd

Dd 的个体产生 D 和 d 两种配子，比例相等，这两种配子相互结合，形成三种受精卵，DD，Dd 和 dd，它们的比例是 1:2:1。根据上面假定，D 对 d 显性，所以基因型 DD 和 Dd 的子女，表型是湿型，基因型 dd 的子女，表型是干型，所以两种表型的分离比（segregation ratio）是 3:1（图 1-9）。

	D	d
D	DD 湿	Dd 湿
d	Dd 湿	dd 干

图 1-9 3:1 的分离比
湿型：干型 = 3:1

根据家系的调查和分析，表明上面的假设和家系调查的结果是符合的，所以我们说，耳垢型也是常染色体显性遗传的。

显性基因的起源 常染色体显性遗传时，每一患病个体常有一患病的亲体，但并不是始终是这样的。有时遗传病突然出现在某一代中，而这一家系的更早几代中未见有这种患病个体。这种情况有几种解释，可能家系中最早一个遗传病患者是领养的，或者一方的亲体是患有这种遗传病的，但是因为症状比较轻，所以没有被察觉。但是除了这些可能性以外，最可能的解释是，家系中最早的一个患者是突变（mutation）的结果。突变主要是指基因的改变，基因突变后，它的功能也改变了。如在青紫病中，突变基因产生血红蛋白 M（HbM），而不产生正常成人血红蛋白（HbA）。青紫病人绝大多数都有青紫家族史，患者的一方亲体也有青紫。可是在极偶然的情况下，患者的双亲是正常的，这时我们就说这个家系中的最早一个患者是突变的结果。患者的双亲是正常的，但父亲或母亲的一个配子中，出现一个显性突变（dominant mutation），由隐性基因 m 突变为显性基因 M，具有 M 基因的配子与具有 m 基因的配子结合，形成的合子的基因型是 Mm，发育成长的个体是青紫患者。

象青紫那样并不影响个体的生育力，有机会逐代遗传下去。可是有相当多的显性遗传病，严重地影响个体健康，往往在生命早期死亡，很少机会能留下子裔，或者能勉强活下来，但失去了生育力；不论那种情况，最后在家族内绝迹。但这类遗传病仍会偶而出现，那只能用新产生的突变来说明了。

1.1.3.2. 常染色体隐性遗传 这也是由常染色体上的基因控制的，不过隐性遗传时，要两个基因同是隐性（recessive）时，才显现出病症来。通常杂合体是完全健康的，而且

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

患者的子女也是健康的，除非患者和杂合体结婚，或者患者和患者相互结婚，这时才会出生患病的子女来。但大多数隐性疾病十分罕见，而且患者生活力低，或者没有生育力，所以患者出生有病子女是很不可能的。因为隐性遗传病患者的双亲以及他们的子女（如果有的话）都是完全健康的，所以家系的形式跟常染色体显性遗传很不相同，不可能把疾病追溯若干代，患者大都出现在同胞兄妹之间。

我们拿一个苯酮尿症（phenylketonuria）的家系来看（图 1-10）。苯酮尿症患者不能形成苯丙氨酸羟化酶（phenylalanine 4-hydroxylase），不能把苯丙氨酸转变为酪氨酸，所以血液和其它组织中苯丙氨酸积聚起来。过量的苯丙氨酸和它的衍生物——苯丙酮酸在尿中排出，这也就是为什么把这病称之为苯酮尿症的缘故。代谢的缺陷往往伴随着智力迟钝，而且还可看到某些附带的性状，如较淡的肤色和发色等。关于这病的生化特征和临床症状下面还要详细谈到，我们现在先从遗

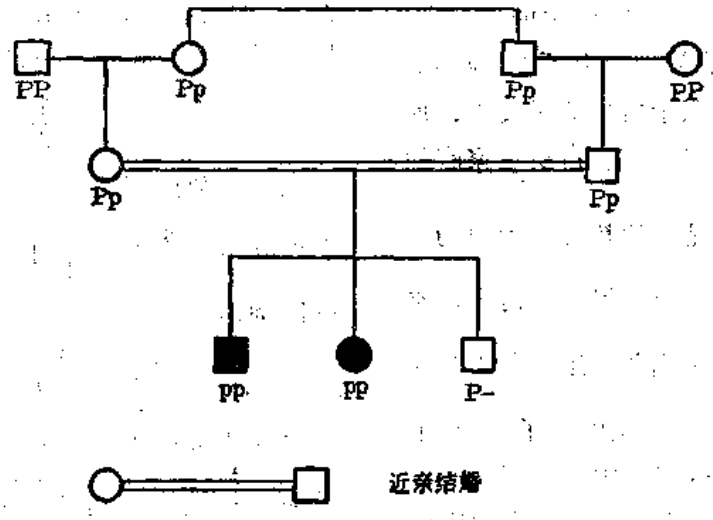


图 1-10　苯酮尿症的一个家系
P-表示一个基因已知，另一基因未知，可能是P，也可能是p

传学的角度来分析图 1-10 的家系。

从这个家系可以看到下列几个特点：

• 患者的父母或更远的祖先往往是正常的。

• 男女都可受到影响，而且比例大致相等。

• 患者的父母是表亲。

因为这病是隐性遗传的，所以如把这对隐性基因称之为 pp，那末只有 pp 个体才显示出病症来，至于 Pp 个体虽然带有隐性基因 p，但并不显示出病症来，所以把 Pp 个体叫做携带者（carrier），或称作杂合体。但 Pp 个体可以产生 P 和 p 两种配子，数目相等，所以 Pp 个体相互结婚，就有 1/4 的机会出生苯酮尿症患者（pp）来，而其余的子女是正常的（图 1-11）。

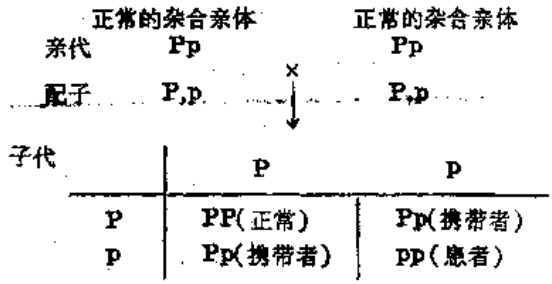


图 1-11　双亲都是携带者，子女中有 1/4 是患者

不过这里还有两点应加以详细说明：

• 患者的比率超过 1/4 的问题　如果双亲对一个隐性基因是杂合体，在他们的子女中正常儿童对患病儿童的比率应该是 3:1，但是每个家庭不会都出现这个比率，往往跟这

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

个比率有一定的偏差，也可以都是正常的，也可以都是有病的，但是把所有这样的家庭统共加起来，应该会得到接近于 3:1 的比率。

通常在罕见的隐性性状的遗传中，这类同胞的调查，不是通过双亲，而是由于同胞中有一个或几个患者而被认出的。在这种情况下，把资料统共合计起来，可以收到一定的效果，使分离比率比较接近预期的比率，可是这效果是不完全的，仍然留有系统的误差，也就是说，总是使得到的比率高于预期的 3:1。这是因为杂合双亲，例如Pp×Pp，所生的子女中，也有都不患病的，虽然从理论上预期，应该有患病的。从两个杂合双亲所生的子女中，所有孩子看来都是正常的(P_)，占所有家庭的 $\left(\frac{3}{4}\right)^s$，这里 s 是同胞兄妹的数目。如同胞兄妹的数目是 $s=4$，那末子女都是正常的家庭数是 $\left(\frac{3}{4}\right)^4=81/256$，或者说，几乎占 4 个孩子的家庭数的 1/3。如果所生的孩子数少，子女都是正常的家庭所占的比例还要高（表 1-2）。如果不注意到这一点，患病儿童的比例就不等于预期的 1/4，而要大大地超过，所以在计算实际患病个体的比率时，应该设法校正。

表 1-2 儿童数不同的家庭中有不同患病儿童数的家庭的比例

患病儿童数	家庭中儿童数			
	1	2	3	4
0	3/4	9/16	27/64	81/256
1	1/4	6/16	27/64	108/256
2	—	1/16	9/64	54/256
3	—	—	1/64	12/256
4	—	—	—	1/256

校正的公式有几种，Li 和 Mantel[1] 的校正隐性比例的公式最简单，应用这种计算公式的条件是，地区内有病儿童的家庭都能调查到。

$$f(\text{比率})=\frac{r(\text{患儿总数})-j(\text{单个患儿数})}{t(\text{儿童总数})-j(\text{单个患儿数})}$$

要计算这比率，只要计算三个数字：患儿的数目，总儿童数，以及没有患病兄妹的单个患儿数。如果分析的病是以简单的隐性方式遗传，那末可以证明，f 等于 1/4。如果比例跟 1/4 显著不同，而且资料是在地区内患儿都已查清楚的情况下取得的，那末可以下结论说，遗传的方式不是简单的隐性遗传。

理论上，如果地区内患病儿童的家庭都已查到，把同胞数相同的家庭分开来计算，如同胞数是 s 的家庭有 x 个，则有病儿童数是

$$r=\frac{1}{4}xs$$

患儿单独出现的家庭中，总共的儿童数跟二项分布 $\left(\frac{3}{4}P_-+\frac{1}{4}pp\right)^s$ 的展开的第二项成比例，是

$$j=xs\left(\frac{3}{4}\right)^{s-1}\left(\frac{1}{4}\right)$$

最后总儿童数是调查到的家庭数乘以 s，等于 $x\left[1-\left(\frac{3}{4}\right)^s\right]$，因为 $\left(\frac{3}{4}\right)^s$ 是只有正常儿童(P_)而未被查到的家庭的频率，所以总儿童数是

$$t=xs\left[1-\left(\frac{3}{4}\right)^s\right]$$

把这些数字代到 f 的公式中去，把每一项的 xs 消去，得

$$f=\frac{\frac{1}{4}-\left(\frac{3}{4}\right)^{s-1}\left(\frac{1}{4}\right)}{\left[1-\left(\frac{3}{4}\right)^s\right]-\left(\frac{3}{4}\right)^{s-1}\left(\frac{1}{4}\right)}$$

简化得

$$f=\frac{\frac{1}{4}\left[1-\left(\frac{3}{4}\right)^{s-1}\right]}{1-\left(\frac{3}{4}\right)^{s-1}}=\frac{1}{4}=0.25$$

因为不论家庭大小怎样，$f=0.25$ 都是适用的。在大多数调查中，家庭中兄弟姊妹的数目有多有少，所以我们把各种家庭大小的资料统统加起来，比例 f 仍旧是 0.25。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

现把上述的校正隐性比例的方法用在上海地区调查所得的苯酮尿症的资料[7]，结果列在表 1-3 中。

表 1-3 有苯酮尿症患儿的家庭中分离比的估计

家庭号码	儿童健康情况（+，有病；−，正常）	儿童数	患儿数	单个患儿的家庭数
A	+ − −	3	1	1
B	− − + − −	5	1	1
C	− − − − + − +	7	2	−
D	+ + −	3	2	−
E	− + + + − − +	7	4	−
F	− − − + −	5	1	1
G	+ − − −	4	1	1
H	+ − − − +	5	2	−
I	+ + + − − − −	7	3	−
合计		$t=46$	$r=17$	$j=4$

计算得到的分离比估计值是

$$f=\frac{r-j}{t-j}=\frac{17-4}{46-4}=0.31$$

这数值跟预期的比率 0.25 略有差异，但借助 Li 和 Mantil[8]所提供的表，计算 f 的可靠性（方差，variance），知道估计值与预期值之间的差异还没有达到显著性水平，所以我们可以推论说，苯酮尿症的遗传符合常染色体隐性遗传方式。

说明了患儿的比例为什么往往超过 1/4 很多，以及怎样计算比较正确的分离比以后，我们还要说明近亲结婚问题。

·近亲结婚率较高的问题 所谓近亲，指的是 5 代内的旁系血亲，而一般所说的近亲结婚，主要是指姑表兄妹或姨表兄妹之间的婚配。这种近亲结婚的夫妇双方有着共通的祖辈，他们的身体细胞中可能带有同一祖先的相同基因。所以近亲结婚时，两个相同的隐性基因相遇的机会要比非近亲结婚高。而在常染色体隐性遗传时，两个相同隐性基因碰在一起时，会出现患病个体，因此近亲结婚时，出现患儿的机会就要高得多。

现在我们仍以苯酮尿症为例来说明。苯酮尿症的发病率很低，据一般估计，约为 $\frac{1}{10,000}$。所谓发病率是 $\frac{1}{10,000}$，事实上就是说，pp 个体出现的概率是 $\left(\frac{1}{100}\right)^2$。因为两个隐性基因同时出现的概率是 $\left(\frac{1}{100}\right)^2$，所以隐性基因 p 的出现概率是 $\frac{1}{100}$，从而隐性基因 p 不出现的概率，也就是显性基因 P 的出现概率是 $1-\frac{1}{100}=\frac{99}{100}$。基因 P 和 p 的概率知道后，就可用棋盘格法求取三种基因型的概率：

	P(0.99)	p(0.01)
P(0.99)	PP((0.9801)	Pp(0.0099)
p(0.01)	Pp(0.0099)	pp(0.0001)

图 1-12 已知发病率是 $\frac{1}{10,000}$ 时，求三种基因型的频率。注意Pp个体的频率是 0.0198，或大致上等于 $\frac{1}{50}$

从图 1-12 可以看到，在一般人口中，杂合体，也就是基因 p 携带者的频率是 $\frac{1}{50}$。知道了这一点以后，我们可以说明当一个人是 p 基因的携带者时，为什么他（或她）跟表亲结婚时比跟一个没有血缘关系的人结婚时，出现患病儿童的机会要大得多。

现在来看图 1-13 的一个家系。假定Ⅲ-1

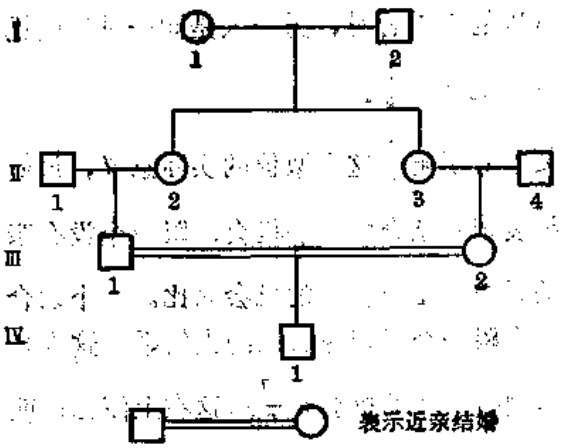


图 1-13 一个表亲结婚的家系
Ⅰ~Ⅳ表示世代

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

是 Pp 个体，而Ⅲ-2 是他们姨妹，她的基因型是我们要探讨的。因为我们知道 P 基因出现的频率很低，我们可以忽视 P 基因进入这家系一次以上的机会。这样问题就比较简单，就是Ⅲ-2 象Ⅲ-1 一样从同一祖先得到 p 基因的机会是多少？

现在Ⅲ-1 可以从双亲的任何一方得到一个 p——从Ⅱ-1（他的父亲）得到的机会是$\frac{1}{2}$，从Ⅱ-2（他的母亲）得到的机会也是$\frac{1}{2}$。其中只有Ⅱ-2 是从这两个表兄妹所共通的这条系统来的，所以符合我们的问题。如果Ⅱ-2 带有一个p，她一定是从她双亲的一方——Ⅰ-1（他的外祖父）或Ⅰ-2（他的外祖母）得来。从Ⅰ-1 得来的机会是 1/2，从Ⅰ-2 得来的机会也是 1/2。如Ⅰ-1 或Ⅰ-2 带有基因 p，他们把基因 p 传给Ⅱ-3（他的姨母）的机会分别是 1/2。而Ⅱ-3 如有这个基因，又有 1/2 的机会把它传给Ⅲ-2，而Ⅲ-2 就是他的姨妹（图 1-14）。这样Ⅲ-2 得到 P 基因的机会是

$$\frac{1}{2}\left[\left(\frac{1}{2}\right)\left(\frac{1}{2}\right)+\left(\frac{1}{2}\right)\left(\frac{1}{2}\right)\right]\frac{1}{2}=\frac{1}{8}$$

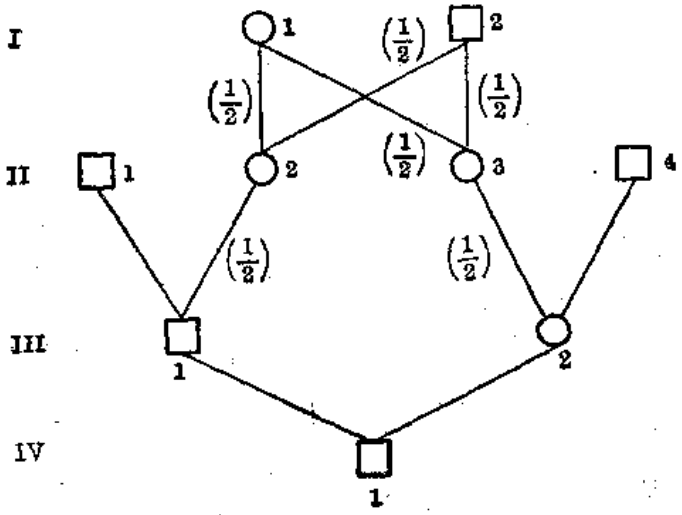


图 1-14　Ⅲ-1 是 p 基因的携带者时，Ⅲ-2 是同一基因的携带者的机会$\frac{1}{8}$

这图表示$\frac{1}{8}$这个数值是怎样得来的

从而表兄妹两人，当其中一人已经肯定是 P 基因的携带者时，另一人是同一基因的携带者的机会是$\frac{1}{8}$。

要很好了解$\frac{1}{8}$这个数值的实际意义，最好是把表亲是杂合体的$\frac{1}{8}$机会，跟一个没有亲缘关系的人是杂合体的机会来比。一个杂合体的人跟一个无亲缘关系的人结婚，这人是 P 基因携带者的机会是$\frac{1}{50}$，这在上面已说明过，一个杂合体的人跟他（或她）的表亲结婚，有关的隐性基因 P 在表亲中出现的机会是$\frac{1}{8}$，两者相比，表亲中有隐性基因 P 的机会是一个任意个体的 6 倍以上。

一个杂合体的人跟表亲结婚，表亲总是有$\frac{1}{8}$的机会是同一隐性基因的携带者，而跟一个无血缘关系的人结婚，这人是同一隐性基因的携带者的机会随隐性遗传病的发病率降低而减少。如隐性遗传病的发病率为$\frac{1}{40,000}$时，一个无血缘关系的任意个体是携带者的机会就降低到$\frac{1}{100}$。所以隐性遗传病的发病率越低，隐性患儿出生在近亲结婚家

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

庭的比例越高。

要探讨夫妇两人的杂合体的主要目的是要预计隐性儿童的出生机会。对每一对杂合体夫妇，这个预期的机会是$\frac{1}{4}$。如果一个杂合体的人跟一个表型正常的表亲结婚，出生患儿的机会表示于图 1-14 中Ⅳ-1，这个小孩是患儿的机会是$\frac{1}{8}\times\frac{1}{4}=\frac{1}{32}$。如果一个杂合体的人跟一无亲缘关系的任意个体结婚，要看一个任意个体是携带者的机会的高低而定。上面已谈到过，如苯酮尿症的发病率为$\frac{1}{10,000}$，一个任意个体是携带者的机会是$\frac{1}{50}$，这样，一个杂合体跟一个任意个体结婚时，出生患儿的机会是$\frac{1}{50}\times\frac{1}{4}=\frac{1}{200}$。如果某一隐性遗传病的发病率是$\frac{1}{40,000}$，一个任意个体是携带者的机会是$\frac{1}{100}$，所以一个杂合体跟一个任意个体结婚时，出生患儿的机会是$\frac{1}{100}\times\frac{1}{4}=\frac{1}{400}$。这儿还要重复一句，当一个携带者跟一表亲结婚时，出生隐性患儿的机会总是$\frac{1}{8}\times\frac{1}{4}=\frac{1}{32}$。

所以近亲结婚时，出生隐性儿童的机会要高得多，特别是遗传病的发病率低时，近亲结婚时出生隐性儿童的机会要比非近亲结婚时高出好几倍。

1.1.3.3. 中间遗传 上面已介绍了显性，所谓显性是某一基因有一份时就表现出来，或某一基因在杂合态时就表现出来。这两说法都认为某一疾病以显性方式遗传时，患病个体是杂合体，他们有一个显性突变基因和一个正常等位基因。那末如果显性基因是双份时怎样呢？但显性纯合体一般很难见到，他们的临床症状一定比杂合态时严重得多，正因为这个缘故，很可能在生命的早期就消失了。

近年来由于医学科学的发展，生化技术的进步，新发现的代谢病越来越多，能够存活下来的所谓显性纯合体也看到了。正如人们所推测的，在临床症状方面，带有一个突变基因和一个正常等位基因的杂合体当然跟正常等位基因的纯合体不同，也跟具有两个突变基因的纯合体不同。所以在突变基因纯合体不知道以前，只根据"某一基因在杂合态时就表现出来"的定义称为显性的突变基因，现在根据它在杂合体中只有部分表现应改称为不完全显性基因 (incompletely dominant gene)，而由这种突变基因决定的疾病的遗传方式就称为中间遗传(intermediate inheritance)。

血红蛋白 S 病是说明中间遗传的好例子。正常人的红细胞中有一种成人血红蛋白(HbA)，这种血红蛋白赋与红细胞以一定颜色，是运输氧气所必需的，而在血红蛋白S病患者中，有些人的红细胞是镰形的，输送氧气的能力很差，他们溶血性贫血严重，多在幼年期死亡。这种人是镰形细胞贫血患者，他们的红细胞中没有成人正常血红蛋白，而有一种异常血红蛋白——血红蛋白 S(HbS)。如果把决定 HbS 的基因记作 Hb^S，那末镰形细胞贫血患者是 Hb^S 的纯合体 (Hb^SHb^S)。在血红蛋白 S 病中，还有一些人症状比较缓和，看来是正常的。但是他们在空气中氧气浓度低的时候，红细胞从圆盘形变为镰刀形，但不导致贫血，所以说这种人有镰形细胞特征(sickle cell trait)。他们的红细胞中，HbA 与 HbS 两者都有，是 Hb^S 的杂合体，可记作 Hb^AHb^S。因为镰形细胞特征的人(Hb^AHb^S)跟正常人(Hb^AHb^A)不同，又与镰形细胞贫血患者(Hb^SHb^S)有别，所以血红蛋白 S 病的遗传方式可以说是中间遗传。

现在来看一个血红蛋白 S 病的家系 (图 1-15)。

从这个家系可以看到一些特点：

• 患者男女都有，数目大致相等。

• 有镰形细胞特征的人相互结婚，子女中

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

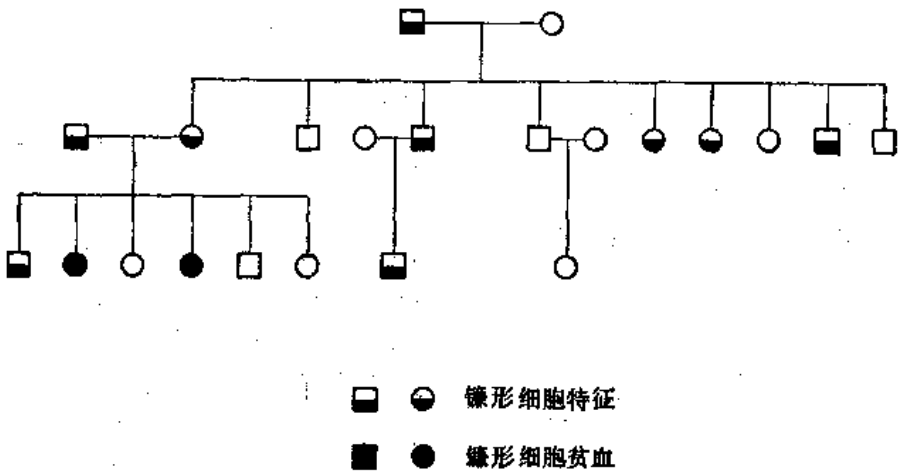


图 1-15 血红蛋白S病的一个家系，表示中间遗传

有正常的，有镰形细胞特征的，也有镰形细胞贫血的。

• 有镰形细胞特征的人与正常人结婚，子女中也有正常的，也有镰形细胞特征的。

• 代与代间的明显的连续性。

如果假定 Hb^S 基因在常染色体上，那末血红蛋白S病患者应该男女中都有，而且数目大致相等。

镰形细胞特征的人，基因型是 Hb^AHb^S，他们相互结婚时，各种配子的组合和子女的表型如下(图 1-16)：

亲代	Hb^AHb^S 镰形细胞特征	×	Hb^AHb^S 镰形细胞特征	
配子	Hb^A, Hb^S		Hb^A, Hb^S	
子代	Hb^AHb^A 正常	Hb^AHb^S Hb^SHb^A 镰形细胞特征		Hb^SHb^S 镰形细胞贫血
	1	: 2 :		1

图 1-16 镰形细胞特征的人相互结婚，子女中有正常的、镰形细胞特征的和镰形细胞贫血的，他们的比例是 1:2:1

他们的子女中，分离为三种表型，有正常的，有具有镰形细胞特征的，也有镰形细胞贫血的，比例是 1:2:1，跟家系中所出现的分离情况相似。

如果镰形细胞特征的人与正常人 (Hb^AHb^A) 结婚，他们所形成的配子，以及配子相互结合后所出生的子女情况如图 1-17。

他们的子女中，按中间遗传方式推导，正常人与镰形细胞特征的人的比例是 1:1，这也与家系中所出现的情况相符合。

镰形细胞特征的人相互结婚，子女出现 3:1 的分离比，$\frac{3}{4}$ 的子女有镰形细胞，而 $\frac{1}{4}$ 的子女正常；而镰形细胞特征的人与正常人结

亲代	Hb^AHb^S 镰形细胞特征	×	Hb^AHb^A
配子	Hb^A, Hb^S		Hb^A
子女	Hb^AHb^A 正常		Hb^AHb^S 镰形细胞特征
	1	:	1

图 1-17 镰形细胞特征的人与正常人结婚，他们的子女中，正常人与镰形细胞特征的人各占一半

婚，子女中出现1:1的分离比，1/2 的子女有镰形细胞，1/2的子女是正常的。这从性状的传递上证明 Hb^S 病是由一对等位基因决定的。又从生化分析知道，镰形细胞贫血的人 (Hb^SHb^S) 有 HbS，而没有HbA，正常人(Hb^AHb^A) 有 HbA，而镰形细胞特征的人 (Hb^AHb^S)，两种血红蛋白都有，这是从生化研究上知道 HbS 病是由一对等位基因决定的。

因为血红蛋白病是中间遗传的，杂合体的表型可以和两种纯合体的表型相互区别开来，各人的表型直接反映了各自的基因型。既然表型直接反映了基因型，而基因是有规律地代代相传的，所以家系中代与代间有明显的连续性是理所当然的了。

共显性(codominance)是另一个术语，有时

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

用来说明一对等位基因所控制的两性状在杂合体中都表现的情况。上面讲过，有镰形细胞特征的人，红细胞中存在着 HbA 和 HbS。HbA 由基因 Hb^A 决定，HbS 由基因 Hb^S 决定，这一对等位基因所决定的血红蛋白在杂合体(Hb^AHb^S)同时出现，所以基因 Hb^A 与基因 Hb^S 是共显性。

还有一种血红蛋白，叫做血红蛋白C(HbC)。根据家系分析，知道 HbC 跟 HbS 一样，是由单一基因决定的，这基因可记作 Hb^C。对 Hb^C 基因和它的等位基因 Hb^A 是杂合体的人，他们的红细胞中形成两种血红蛋白，HbA 和 HbC。因为这两种血红蛋白在杂合体中都显示出来，所以分别决定这两种血红蛋白的两个基因，Hb^A 和 Hb^C，也是共显性。杂合体的人(Hb^AHb^C)相当健康，称为血红蛋白C特征(HbC trait)。对基因 Hb^C 是纯合体的人 (Hb^CHb^C)，红细胞中形成 HbC，而没有 HbA，他们在临床上比镰形细胞贫血要缓和得多，可能出现中等程度或轻度贫血，称为血红蛋白C病(HbC disease)。因为杂合体的人(Hb^AHb^C)，他们的红细胞中有 HbA 和 HbC，而对 Hb^C 是纯合体的人(Hb^CHb^C)，他们的红细胞中有HbC，而没有HbA，这在生化分析上证明 Hb^A 和 Hb^C 是一对等位基因。

以后又发现一种血红蛋白病，病情比镰形细胞贫血缓和，这是镰形细胞-血红蛋白C病(sickle cell-hemoglobin C disease)，患者红细胞中有 HbS 和 HbC，但没有 HbA。从家系分析(图 1-18)表明，决定 HbC 的基因和决定 HbS 的基因也是等位的。

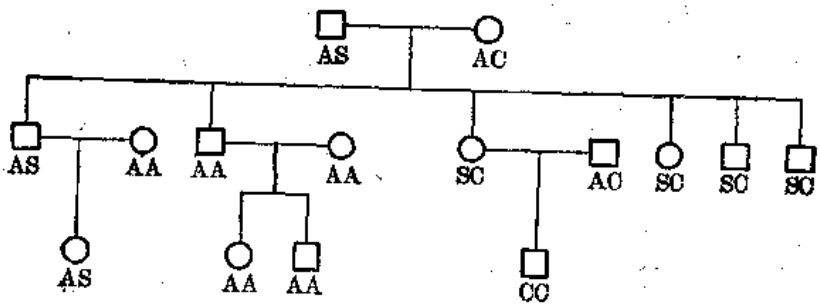


图 1-18 一个血红蛋白病的家系
A,S,C 代表三种血红蛋白

因为镰形细胞-血红蛋白C病的人的红细胞中，找不到 HbA，这在生化分析上证明决定 HbS 和 HbC 的基因是等位的。当这两基因存在时，为形成 HbA 所必需的正常等位基因就不存在。广泛的家系分析也证实了这一点(表 1-4)。

表 1-4 HbS和HbC在各种婚配中的分离[8]

婚配型	数目	子女数					
		A	S	C	AS	AC	SC
A×C	2	0	0	0	0	5	0
A×CS	3	0	0	0	3	2	0
AS×AC	4	1	0	0	5	4	9
AS×CS	1	0	0	0	0	1	1
AC×CS	1	0	0	1	0	0	0

有镰形细胞-血红蛋白C病的人跟正常人结婚，他们的子女或有血红蛋白C特征(Hb^AHb^C)，或有镰形细胞特征(Hb^AHb^S)，但没有一个人患镰形细胞-血红蛋白C病(Hb^SHb^C)，也没有一个人是正常的(Hb^AHb^A)，见图 1-19。

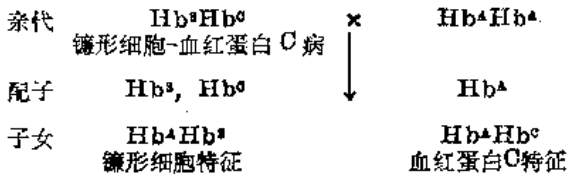


图 1-19 镰形细胞-血红蛋白C病患者与正常人结婚，子女中只有镰形细胞特征和血红蛋白C特征的人

象这样，Hb^S 与 Hb^A 是等位的，Hb^C 与

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

Hb^A 是等位的，而 Hb^S 与 Hb^C 又是等位的，一组基因的数目在两个以上，相互是等位的，都影响同一性状，称为复等位基因（multiple alleles）。

复等位基因的数目虽然可以在两个以上，但是因为它们都位于某对同源染色体的同一位置上，所以每一个体只能有两个基因，或是系列中某一基因的纯合体，或是系列中某两基因的杂合体。就 Hb^A～Hb^S～Hb^C 这一复等位基因系列来说，复等位基因的数目是三个，所以一共有 $\frac{n(n+1)}{2}=\frac{3(3+1)}{2}=6$ 种基因型，在中间遗传时，有 6 种表型，如下表所示（表 1-5）：

表 1-5 三个复等位基因所形成的六种基因型以及它们的表型

基因型	表型
Hb^AHb^A	正常
Hb^AHb^S	镰形细胞特征
Hb^AHb^C	血红蛋白 C 特征
Hb^SHb^S	镰形细胞贫血
Hb^SHb^C	镰形细胞-血红蛋白 C 病
Hb^CHb^C	血红蛋白 C 病

现在知道复等位基因现象是相当普遍的，而且系列中等位基因的数目可以很大。不过就系列中一对对基因分别考虑时，遗传方式还是跟简单等位基因一样，可以是显性遗传，或隐性遗传，也可以是中间遗传。中间遗传时，表型直接反映了基因型，所以在性状发现和家系分析方面都大大地简化了。

1.1.3.4. X连锁隐性和显性遗传 我们在上面谈到了染色体，又谈到了常染色体显性遗传、隐性遗传和中间遗传。既然基因可以在常染色体上，自然有些基因也可以在X染色体上，在X染色体上的基因所决定的性状的遗传方式自然跟常染色体上的基因有所不同了。

X染色体上的基因所决定的性状，称为X连锁性状（X-linked trait）。这种性状的遗传方式在男女中不同。如X连锁性状以隐性方式遗传时，在女性中，她有两个X染色体，如一个X上有一隐性突变基因，而另一X的对应位置上是正常基因时，隐性性状不显示出来，要她的两个X上都有一隐性突变基因时，才显示出这个性状来。那就是说，要在纯合态时，才表现出来。而在男性中，他只有一个X染色体，如上面带有一个突变基因，这性状就显示出来，因为不象在杂合体女性那样，他的Y染色体上没有一个正常基因可以弥补或覆盖突变基因的作用。

X连锁隐性性状的一个很好例子是血友病（hemophilia）。患血友病的人，出血时血液凝结很慢。血液凝结的机理相当复杂，在分子病一章中要详细谈到。血友病患者的血液里缺少一种凝血因子——因子Ⅷ（抗血友病球蛋白），所以受伤流血时，血液不易凝结。在过去血友病患者常因微小的伤口而引起死亡，但现在因为凝血机理的阐明，外科技术的进步，患病男人几乎可以跟正常人一样生活，只要他小心。下面是一个血友病的家系（图 1-20）。

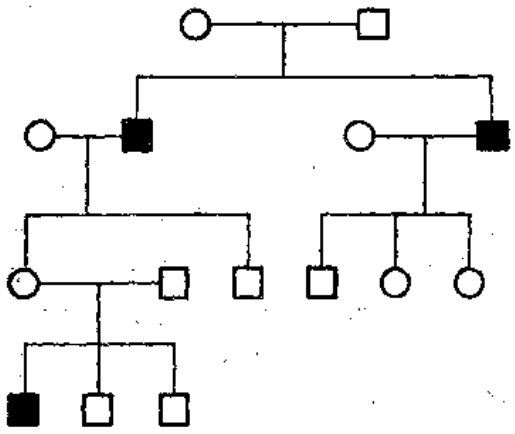


图 1-20 一个血友病患者的家系，表示X连锁隐性遗传

从上面这个家系，我们可以看到几个特点：

• 有病的人（几乎）都是男性。

• 男性患者的子女都是正常的，所以代与代间有明显的不连续。

• 男性患者的女儿虽然是正常的，但可生下有病的外孙来。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

那末怎样来说明这种现象呢？如果假定血友病基因在X染色体上，是隐性遗传的，而且Y染色体上没有它的等位基因，这样就可把这个家系中病员分布的情况完满地说明了。

把有血友病基因的X染色体记作 X^h，这儿X代表X染色体，右上角的h代表它所带的血友病基因。男人只有一个X，如果上面有一个血友病基因，基因型为 X^hY 时，症状马上显示出来，而女人有两个X，要上面都带有一个血友病基因，基因型为 X^hX^h 时，才能表现出血友病来，所以象血友病这样罕见的遗传病，患者几乎都是男性。

至于男性患者的子女都是正常的，也容易说明。男性患者的基因型是 X^hY，而正常女人的基因型一般都是 XX，这儿X代表未带有血友病基因的X染色体。男性患者与正常女人结婚时，他们子女的基因型和表型如下（图 1-21）：

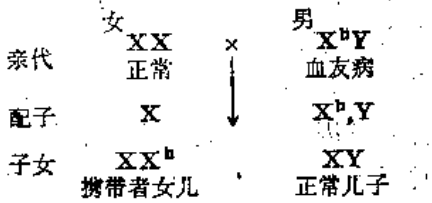


图 1-21 男性血友病患者与正常女人结婚，子女都不患血友病

男人把带有血友病基因的一个X传给他的女儿，而把Y传给他的儿子，从而患病男人的女儿都是血友病基因的携带者（XX^h），而他的儿子没有得到血友病基因（XY），所以男性患者的子女都是正常的。

女人是携带者（XX^h），而男人为正常（XY）时，生下的女儿的基因型有两种，XX和 XX^h，都不是血友病患者，儿子的基因型也有两种，一种是 XY，表型正常，另一种是 X^hY，是血友病患者。可见男人血友病基因不传儿子，只传女儿，但女儿不显现血友病，却能生下患血友病的外孙，这样就在代与代间出现明显的不连续现象（图 1-22）。

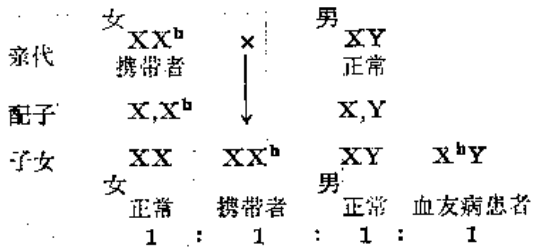


图 1-22 女是杂合体，男是正常，他们的子女中，女孩都是正常的，但男孩中有$\frac{1}{2}$机会是血友病患者

正象常染色体遗传的性状有显性和隐性一样，X连锁性状也有显性和隐性。以X连锁方式遗传的性状中，大多数是隐性的，但也有少数是显性的。以X连锁显性方式遗传时，在女性的两个X染色体中，只要一个X上有一突变基因，就显示出这个性状来；而以隐性方式遗传时，就不会显示出来。在男性中只有一个X，上面有一突变基因时，就显示出这个性状来，不论是以显性方式遗传，还是以隐性方式遗传，都是一样的。

低血磷症，又称抗维生素D佝偻病（hypophophatemia or vitamin D-resistant rickets）是一个X连锁显性性状。在维生素D对骨的发育还不了解以前，有一型佝偻病是很常见的，但现在已不多见了。然而某些儿童即使食物中有足量的维生素D（每日 400～1,000 国际单位），也出现佝偻病，甚至给以正常分量的若干倍，症状也不见改善，只有每日服用高达 150,000 单位时，才可使佝偻病消失。经过仔细的临床研究知道，患者血清碱性磷酸酶（serum alkaline phophatase）水平很低，血清中无机磷浓度非常低，影响骨化，所以往往伴有佝偻病，儿童生长迟缓，成长后身材矮小。但如仔细控制血磷浓度，可以使儿童发育正常。

我们现在来看一个低血磷症的家系（图1-23）：

这个家系有几个特点：

- 有明显的连续性。
- 男患者把病传给他的所有女儿，而儿子完全正常。
- 女患者的子女有患病的，也有正常的。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

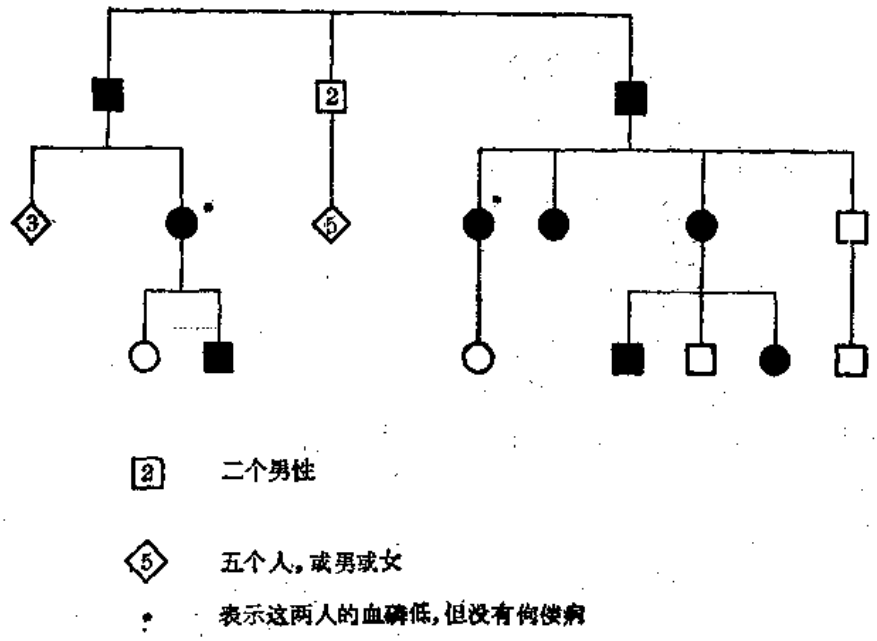


图 1-23 一个低血磷症的家系[9]

要解释这些特点，我们假定低血磷症以X连锁显性方式遗传，有关的突变基因位于X染色体上，是显性，并把这基因记作 X^{Hp}。如子女有低血磷症，他们的一个X上一定有一低血磷基因，而这基因一定是随着X染色体从亲代传下来，所以亲代的一方一定有 X^{Hp} 基因，一定也是患者。这样子女是患者，双亲的一方也是患者，就表现出代与代间的连续现象。

根据X连锁显性遗传，男性患者的基因型是 $X^{Hp}Y$，他与正常女性结婚时，子女的基因型和表型应该如下(图1-24)：

	女		男
亲代	XX 正常	×	$X^{Hp}Y$ 患者
配子	X		X^{Hp}, Y
	女		男
子女	XX^{Hp} 患者		XY 正常

图 1-24 男性患者与正常女人结婚，所生子女中，儿子正常，女儿有病

儿子的一个X从母亲来，母亲是正常的，X上没有低血磷基因，而Y一定是从父亲来，Y上没有这个基因，所以儿子的基因型是 XY，是正常的。女儿的一个X来自母亲，她的X上没有低血磷基因，而另一X来自父亲，父亲是低血磷症患者，X上有低血磷基因，所以女儿的基因型是 XX^{Hp}，是低血磷症患者。这样就说明了男患者把病传给他的所有女儿，而儿子完全正常。

低血磷症是一种不常见的遗传病，所以女性患者的基因型一般是 XX^{Hp}。如女性患者与正常男人结婚，他们子女的基因型和表型应该是这样：

	女		男
亲代	XX^{Hp} 患者	×	XY 正常
配子	X, X^{Hp}		X, Y
	女		男
子女	XX 正常	XX^{Hp} 患者	XY 正常	$X^{Hp}Y$ 患者
	1 :	1 :	1 :	1

图 1-25 女性患者与正常男人结婚，子女中正常人与患者各占一半

女性患者(XX^{Hp})产生两种配子，正常男性也产生两种配子。两性配子相互结合，所产生的子女中正常人和患者各占一半，这又跟家系的特点相吻合。

家系中有两个女患者用星号标明，她们的血磷很低，但没有佝偻病。如从血磷这个性状来看，这家系中患者的一方亲体也是患者，代与代间是连续的。但是如果从佝偻病这个

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

性状来看，在标有星号的、没有佝偻病的两个女性中，其中一个女性的父亲是佝偻病患者，她的儿子也是佝偻病患者，而她本人没有这种病，在家系中出现间隔一代的现象，好象是不规则的显性遗传了。可是我们知道，低血磷症是一种先天代谢病，是由于碱性磷酸酶的缺乏，血清中无机磷水平很低，这一性状离开基因初始作用比较近，受其它因素的影响较小，所以性状传递很有规律。而佝偻病的出现是由于血磷降低影响骨化，在生长发育过程中表现的，离开基因的初始作用较远，容易受到各种复杂因素的影响，因而性状的传递就出现不规则的情况了。

1.2. 基因、核酸和蛋白质

上面介绍了疾病的几种遗传方式，说明了染色体上某一突变基因的存在，可导致某一酶或蛋白质的变化，引起某一疾病的出现。现在进一步说明基因的化学本质是什么，基因是怎样控制性状的，也就是说，为什么一个突变基因的存在，会致使某一临床症状的出现。

要了解基因的化学本质是什么，首先要知道基因所在的染色体的化学成分。染色体的化学组成很复杂，主要由 DNA，两类蛋白质[组蛋白(histones) 和非组蛋白 (non-histones)]以及 RNA 构成。DNA 和组蛋白的分量大致相等，两者结合在一起，构成染色体的大部分。非组蛋白的比率有变化，RNA 含量很低(图 1-26)。

从化学分析来看，染色体的主要成分是 DNA 和组蛋白，虽然这两种成分在基因的功能上一定都起着重要作用，但多数证据证明，基因的主要特性由 DNA 决定，或者用另一种说法，遗传信息贮存在 DNA 中，所以DNA 是一种遗传物质。

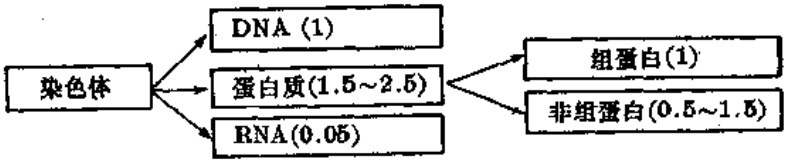


图 1-26 染色体的化学组成，括号内的数字表示各成分的相对分量

1.2.1. DNA 的分子结构与复制

DNA 是遗传物质，那么它的分子结构是怎样的，它能符合遗传物质的多样化的要求吗？它的复制方式是怎样的，它能符合遗传物质的恒定性的要求吗？

1.2.1.1. *两种核酸及其分布* DNA 和 RNA都是核酸(nucleic acids)。在说明DNA 的结构和复制以前，先说明一下这两种核酸的化学组成和它们的分布。

核酸是一种高分子化合物，它的单体是核苷酸 (nucleotide)，每一核苷酸由三部分组成，一个磷酸分子，一个糖分子，一个碱基，碱基可以是嘌呤或嘧啶。

两种核酸的主要区别如下：

DNA 含有的糖分子是脱氧核糖 (desoxyribose)，RNA 含有的糖分子是核糖(ribose)。DNA 含有的碱基是腺嘌呤(adenine, A)，胞嘧啶(cytosine, C)，鸟嘌呤 (guanine, G) 和胸腺嘧啶 (thymine, T)；RNA 含有的碱基是腺嘌呤(A)，胞嘧啶(C)，鸟嘌呤(G)和尿嘧啶(uracil, U)(图 1-27)。

高等动植物体内，绝大部分的 DNA 在细胞核内的染色体上，它是构成染色体的主要成分。有少量的 DNA 在细胞质中，它存在于叶绿体、线粒体等细胞器内。RNA 在细胞核和细胞质中都有，核内则更多地集合在核仁上，少量在染色体上。细菌也含有 DNA 和RNA。多数细菌病毒(噬菌体)只有DNA，多数植物病毒只有 RNA，动物病毒有些含

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

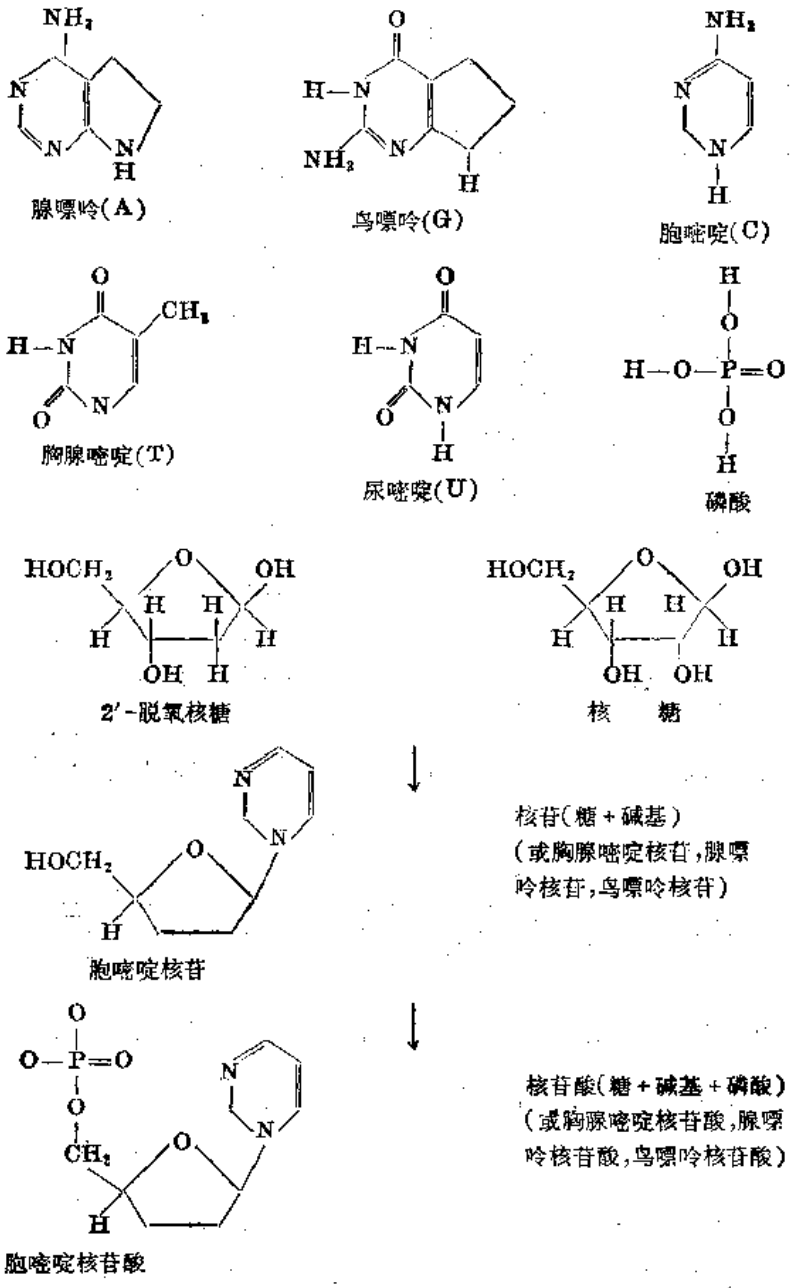


图 1-27 DNA 和 RNA 的成分

DNA 的基本成分是 4 种含氮碱基(腺嘌呤，鸟嘌呤，胞嘧啶和胸腺嘧啶)，磷酸和一种糖，脱氧核糖。在 RNA 中，尿嘧啶代替胸腺嘧啶，核糖代替脱氧核糖。糖和碱基联结，构成核苷，再加上一个(或几个)磷酸基团，就成为核苷酸

有 RNA，有些含有 DNA。

1.2.1.2. DNA 的化学结构 DNA 分子是核苷酸的多聚体。核苷酸是碱基跟脱氧核糖和磷酸连接起来构成的(图 1-27)。因为碱基通常有 4 种，所以核苷酸也有 4 种，它们的名称是腺嘌呤脱氧核苷酸、胞嘧啶脱氧核苷酸、鸟嘌呤脱氧核苷酸和胸腺嘧啶脱氧核苷酸。DNA 分子就是这 4 种脱氧核苷酸的多聚体(图 1-27)，所以也叫做多核苷酸(polynucleotide)。

核苷酸单体的联结通过磷酸残基。每一磷酸残基通过 3:5 磷酸二酯键(phosphodiester bond)把一个脱氧核糖分子的 3′碳原子与下一个脱氧核糖的 5′碳相联结(图 1-28)。有一点很重要，因为这个不对称性，所以 DNA 分子是有极性的(polarized)。如果分子从碳原

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

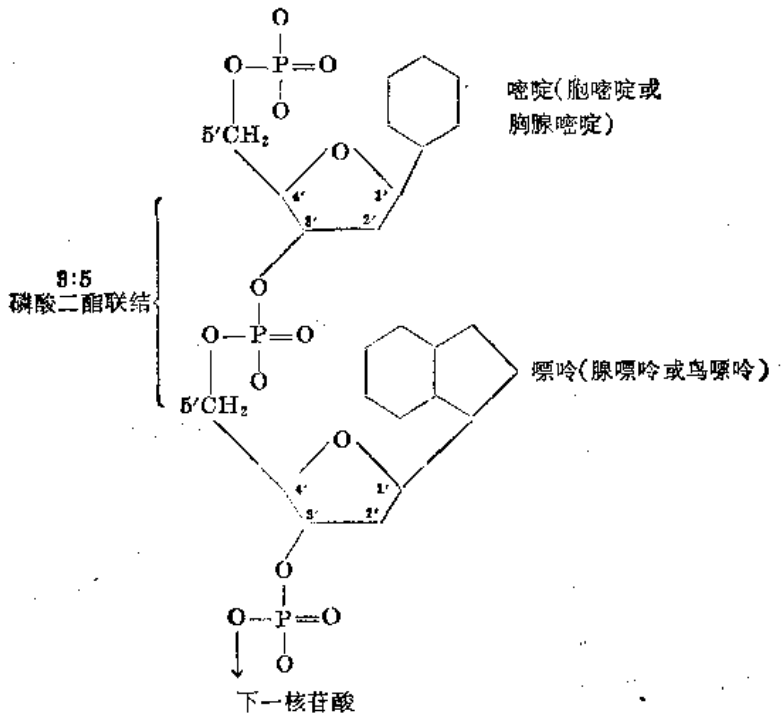


图 1-28 DNA 分子的一级结构

DNA 的主干由磷酸和脱氧核糖交互组成，磷酸和糖由 3:5 磷酸二酯键联结在一起。碱基接在每一脱氧核糖的 1′ 碳上

子在 5′位置的那一端开始，那末分子的另一端一定有一个碳原子在 3′位置。由于这种极性，如果一个核苷酸对其它的核苷酸的关系颠倒了，那么这个核苷酸就不能联结到延伸中的多核苷酸链 (polynucleotide chain) 上。

1.2.1.3. DNA 模型 DNA 的分子结构是 Watson 和 Crick 最初阐明的。他们从两个线索开始：

1) 大量的结晶资料已经累积起来。用 X 线照射 DNA 分子，观察射线在照相底片上产生的点子，计算点子的分散角度。每一点子的分散角度代表 DNA 分子中的一个原子的位置或若干原子团 (groups of atoms) 的位置。这个技术极为复杂，计算点子的分散角度的程序也极为繁重。所得的数据表明，DNA 分子是细长的，由两条链组成，互相平行。

2) Chargaff[15] 研究不同生物的 DNA，得到几个实验法则：(a) T + C 量(嘧啶核苷酸总数)总是等于 A + G (嘌啶核苷酸总数)；(b) A 量总是等于 T 量，C 量总是等于 G 量，但 A + T 量不一定等于 C + G 量。

Watson 和 Crick 的 DNA 双螺旋模型就是根据这些线索推导出来的。这个模型的主要特点如下：

第一，DNA 分子是互相旋转的两条长链，成为一种双螺旋 (double helix) 形式——很有些象“油条”(图1-29，1-30)。每一条链的主线代表交互存在的糖和磷酸，两条链的极性是相反的。那就是说，一条链的原子顺序正好与另一条链的原子顺序相反，这两条链是反向平行的 (antiparallel)。碱基的排列位置跟主线成直角，向 DNA 分子的中央突出。一条链上的碱基总是跟另一条链的同一水平上的碱基配对，每对碱基由弱氢键 (weak hydrogen bond) 联结起来。所有的碱基都是这样一对对地配对，所以 DNA 分子的双链是由碱基对 (pairs of bases) 的 H 键联结在一起的。

第二，碱基的配对不是随机的。嘌呤和嘌呤结合在一起，位置不够，而嘧啶和嘧啶结合

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

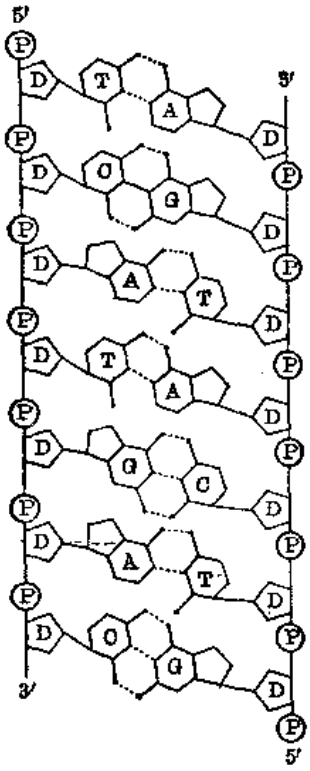


图 1-29 DNA 分子的二级结构

分子包括两条多肽链，极性相反。互补的碱基对由氢键(用虚线表示)联结在一起

D:脱氧核糖 P:磷酸 A:腺嘌呤 T: 胸腺嘧啶 G:鸟嘌呤 C:胞嘧啶

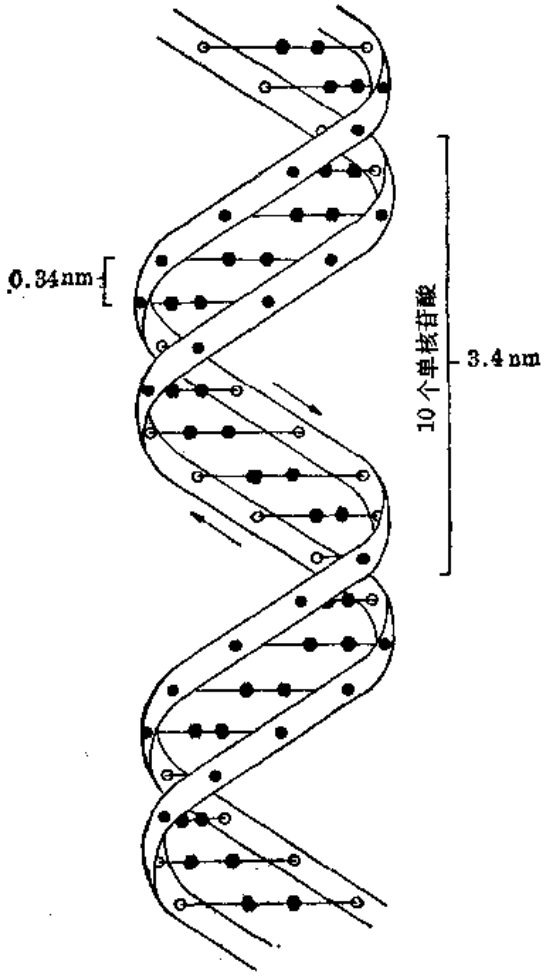


图 1-30 DNA 分子长链的一个片段示意图

两条盘转的带代表糖和磷酸交互地存在着的主线。碱基(六角形)联结在脱氧核糖(圆)上，碱基与碱基由弱氢键(虚线)互相连接起来。每两对碱基间的距离是 0.34nm(=3.4Å),每一螺旋的纵距是 3.4nm(=34Å)

在一起，位置有余。而且有两个氢键的碱基(A 或 T) 正常不能和有三个氢键的碱基 (C 或 G)配对，所以A只能与T配对，C只能与G配对。就是说，如在一条链上，某一碱基是A，则另一个链上与它相对的必是T；与T相对的必是 A，与C相对的必是 G，与G相对的必是 C。所以 DNA 分子中两条链是互补的，可简单地写成：

```
……A—A—C—C—G—C—A—T—T—…
    ⋮  ⋮  ⋮  ⋮  ⋮  ⋮  ⋮  ⋮
……T—T—G—G—C—G—T—A—A—…
```

所以这个模型要求腺嘌呤和胸腺嘧啶的分子数相等，胞嘧啶和鸟嘌呤的分子数相等，这正是 Chargaff[15] 所观察到的。应该注意到，对 DNA 分子中碱基顺序没有限制，所以 A+T 量不一定要等于 G+C 量，这也是跟 Chargaff 的数据符合的。

一对核苷酸的分子量约为 700，DNA 的分子量据估计约为 $3\times10^{9\sim12}$，所以一个DNA 分子大致上有 4 千～40 亿个核苷酸对。一个 DNA 分子是很细很细的纤丝，从地球到太阳那样的长度，还没有半克重，显而易见，DNA 分子在细胞中是摺叠又摺叠，反复地摺叠着的。

说明了 DNA 的双螺旋结构以后，我们现在可以说明 DNA 的复制了。

1.2.1.4. DNA 的复制 如果遗传信息是在 DNA 分子的碱基顺序上，那末这个顺序在细胞分裂时必须保持不变，所以一个 DNA 分子复制时，产生的两个子分子必须互相一样，而且也跟亲分子相同。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

Watson 和 Crick 的 DNA 复制模型：Watson 和 Crick 的 DNA 模型，包括双链的互补性，这也是他们提出的复制方式的基础。

DNA 复制时，碱基对间的氢链断裂，两条核苷酸链的旋绕松开，碱基显露出来。用比喻来说，DNA 分子象拉链一样地拉开了（图 1-31）。核苷酸链上的碱基显露后，它们按照互补配对的要求，吸引带有互补碱基的核苷酸，腺嘌呤吸引胸腺嘧啶核苷酸，鸟嘌呤吸引胞嘧啶核苷酸，等等，然后在邻接的核苷酸间形成磷酸二酯键，这样一条新的互补的核苷酸链就出现了。当这过程完毕时，新形成的两个 DNA 分子相互一样，也跟亲代分子一样。

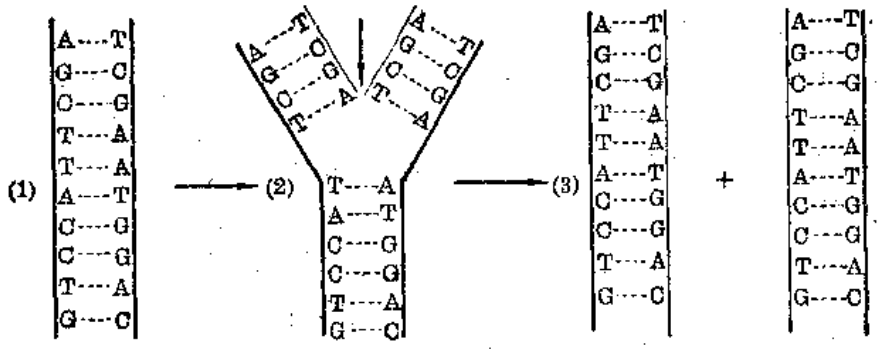


图 1-31 DNA 的复制

亲代 DNA 分子(1)的螺旋打开，每一条链作为新链合成的模板(2)，最后形成两条相同的新 DNA 双链(3)

DNA 复制时，每个分子都以它自己为模板，这种复制形式叫做半保留复制(semi-conservative replication)，因为原来两条链虽然保持完整性，但它们互相分开，作为新链合成的模板，各自进入子 DNA 分子（daughter DNA molecules）中。

DNA 的酶合成：Kornberg[16] 在五十年代后期，在试管中用脱氧核苷酸合成 DNA。

先把高能的磷酸基因接到 4 种脱氧核苷酸上，合成 4 种三磷酸脱氧核苷。把这 4 种三磷酸脱氧核苷放在试管中，还要加入随便那一种生物中提取出来的 DNA 多聚酶（DNA polymerase），最后还得加点现成的 DNA 作为引物（primer），这样就可合成许多新的 DNA（图 1-32）。经过分析，发现新合成的 DNA 中，A = T，C = G，而且(A + T)对(C + G) 的比例总是和加进去的现成的 DNA 一样。换句话说，新合成 DNA 的特异性不决定于试管中原来 4 种三磷酸脱氧核苷含量的比例，也不决定于 DNA 多聚酶是从那种生物中提取出来的，完全决定于加进去的一点点现成 DNA，即以现成 DNA 为模板进行复制。

DNA 的复制必须有 DNA 多聚酶的存在；可见遗传物质的复制必然通过代谢过程。这种代谢过程和其它物质的代谢过程的区别

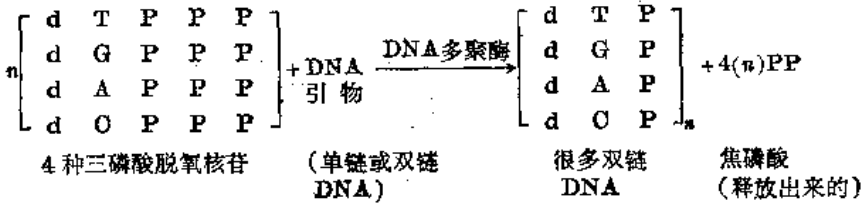


图 1-32 在 DNA 多聚酶的存在下，DNA 的合成

dTPPP：三磷酸脱氧胸腺嘧啶核苷，dGPPP：三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷。dTP：脱氧胸腺嘧啶核苷酸，dGP：脱氧鸟嘌呤核苷酸，余类推

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

是，DNA 的复制过程可以用 A＋B→2A 表示，而其他物质的代谢过程一般可以用 A＋B→C 表示。

3）关于复制半保留性的实验：Meselson 和 Stahl[17] 用实验方法证明，DNA 复制的确是半保留性。

他们把大肠杆菌培养在含有重同位素（^{15}N）的培养基中。在细菌的生长过程中，重同位素进入含氮碱基，然后掺入新合成的 DNA 链中。在 ^{15}N 中经过多次细胞分裂，细菌细胞的 DNA 充分地被 ^{15}N 标记上了。然后把这些细胞移入正常的轻同位素（^{14}N）的培养基中，经过一次或二次细胞分裂，抽取细菌样本，从每一样本中提取 DNA，进行氯化铯（CsCl）梯度离心。

CsCl 以超速离心时，盐原子由于强大的离心力被拉向离心管底部，同时溶液中存在着的扩散作用又与离心力相对抗，使 Cs^+ 和 Cl^- 离子分散在整个溶液中。CsCl 溶液经过很多小时离心后，溶液达到一种平衡状态，扩散和沉淀的两个相对力量间保持平衡，出现 CsCl 的一个连续的浓度梯度；浓度的密度在离心管底部最大，而在离心管顶部最小。如果 DNA 分子溶解在 CsCl 溶液中，它们将逐渐集中在一条狭窄的带上，在那儿 DNA 分子的密度恰好跟那一点上的 CsCl 密度相等。所以 DNA 用重同位素 ^{15}N 标记后，在离心管中形成的一条带，位置较低，可以称为重带（heavy band）；而含有 ^{14}N 的轻 DNA 在离心管中也形成一条带，位置较高，可以称为轻带（light band）。

Meselson 和 Stahl[17] 发现（图 1-33）细菌在 ^{15}N 中经过多代培养后，移到 ^{14}N 中培养一代，从这些细胞抽取的 DNA 形成一条带，位置在重带与轻带之间。如果复制是半保留的，这恰恰是所预期的，因为每一 DNA 分子中，应该一条链是 ^{15}N 重链，一条链是 ^{14}N 轻链。在 ^{14}N 中生长二代以后，从这些

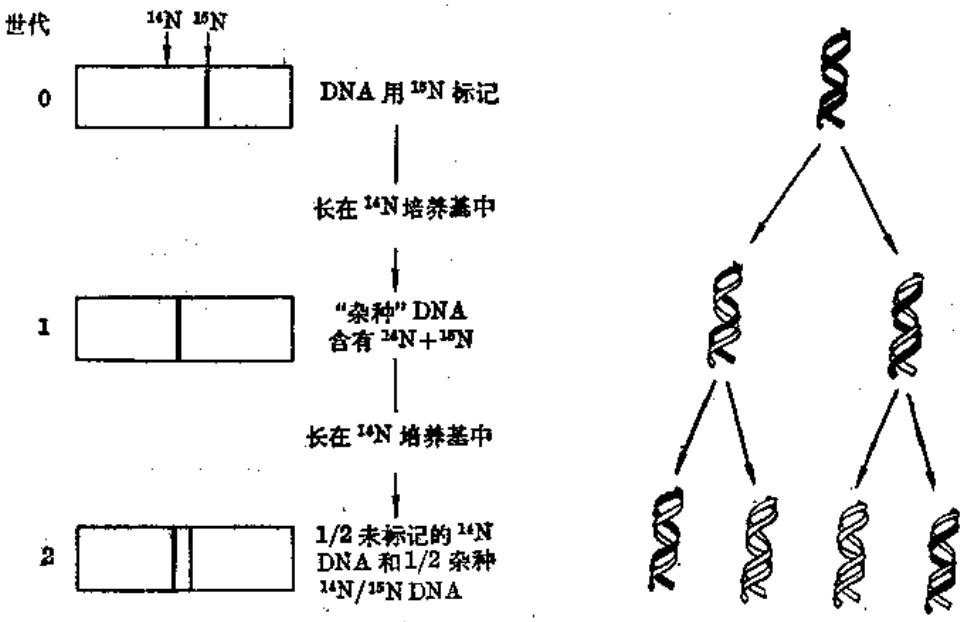


图 1-33 Meselson-Stahl 实验的结果和解释

应用密度梯度离心技术，先从细胞提取 DNA，跟 CsCl 溶液混合，然后进行离心。离心速度高达每分钟 60,000 转，离心时间长达 2 天，使 CsCl 在离心管中形成一个密度梯度。这时 DNA 沉降在 CsCl 的一定密度处，这密度相当于它自己的密度。因为 DNA 吸收紫外线，所以用一光源系统照射离心管，在照相底板上记录 DNA 带的位置。结果的说明是这样的：每一 DNA 分子以半保留方式复制，所以在 ^{14}N 中生长一代，所有的分子有一重链（^{15}N）和一轻链（^{14}N）；在 ^{14}N 中生长二代，DNA 分子复制两次，第一次复制后，形成 $^{14}N/^{15}N$ 杂种分子，再复制一次，形成一个 $^{14}N/^{15}N$ 杂种分子和一个 $^{14}N/^{14}N$ 轻分子。每一DNA 双链结构中，^{15}N 重链用实线螺旋表示，^{14}N 未标记轻链用虚线螺旋表示

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

细胞抽取的 DNA 形成两条带，一条在中间位置，另一条在轻带位置，这个观察又跟预期的相符合。

还有更使人信服的，他们从在 ^{14}N 中生长一代的细胞抽取 DNA，通过热变性（thermal denaturation），使 DNA 双链分开，然后离心。这时他们观察到两条带，一条是重的，一条是轻的，证明第一代杂种分子是半保留性复制的产物，它们的双链中，一条来自亲代（^{15}N），一条是新合成的，所以可以记作 $^{14}N/^{15}N$。

4）不连续复制：大肠杆菌的染色体是环状的双链 DNA。Cairns[19] 用放射性同位素标记大肠杆菌染色体，他发现两个环状的链在复制时分开，每一链分别复制，这种复制就出现Y形复制叉（replication fork）。

Cairns 的实验和解释是这样的：细菌细胞在含 ^{3}H- 胸腺嘧啶核苷的培养基中生长，DNA 复制时，放射性同位素掺入 DNA 中。理论上所有新合成的子分子都含有一条放射性（热）链和一条非放射性（冷）链。在热培养基中经过不同时间的培养和不同次数的复制后，从细菌细胞抽取 DNA，漂浮到膜上，经过放射自显影后，在电子显微镜下进行观察。

在 ^{3}H-胸腺嘧啶核苷中进行一次复制，在放射自显影图上看到一圈小点，其解释见图 1-34。

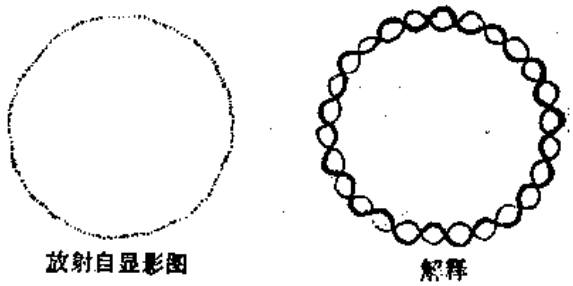


图 1-34 DNA 在热培养基中复制一次后，一条 DNA 链是旧的，没有放射性，一条 DNA 链是新合成的有放射性，所以在电子显微镜下是一个小点的圆圈

在第二次复制周期中，象预期那样，看到Y形复制叉。还有，放射自显影图中三个区段的粒子密度不同，中间的一个弧形区段粒子密度较大，象图 1-35 左方所表示那样，所以在右方作了相应的解释。

图 1-35 的说明，看起来很合理，但是还有一些问题有待于解决。下面把问题列出来，并加以最近的一些看法。

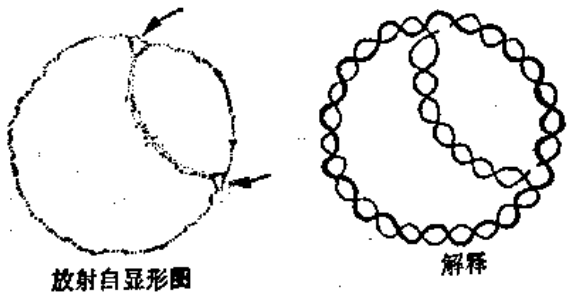


图 1-35 环形 DNA 双链在热培养基中进入第二次复制周期，可以看到两个复制叉（用箭头表示）。圆形小点的外圈代表一条非放射性的旧链和一条放射性的新链，所以粒子密度小些。中间的一个弧形代表两条新链，分别在第一和第二复制周期合成，所以粒子密度较大

1）在复制前，双螺旋必须迅速解开，这是一个深奥的问题。例如大肠杆菌的 DNA 约为细胞长度的 800～1000 倍，要在复制前完全松开，实非易事。

但 DNA 复制时出现复制叉，表明两条互补 DNA 链在复制开始前的解开是不完全的，而是跟复制同时进行的。

2）现在知道的所有 DNA 多聚酶，在联结相继的核苷酸时，都是 5′→3′ 方向。这样，DNA 多聚酶可以严格遵守 Watson 和 Crick 的复制方式，复制双螺旋中的一条链，但不能以同样方式复制另一条链，因为另一条链是以 3′→5′ 方向合成的。

有一说法是，DNA 复制是一个不连续过程，先合成短链片段，然后通过酶的作用联结在一起（图 1-36）。这样实际合成方向都是 5′→3′，尽管有一条链的合成总方向是 3′→5′。连接短链片段需要一种酶，这种酶已经可以

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

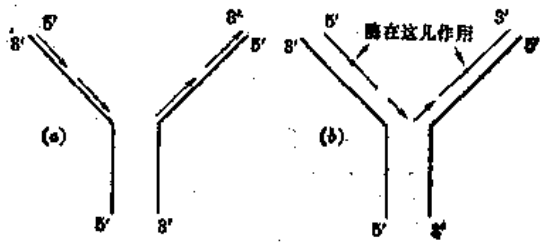


图 1-36 DNA 的不连续复制

(a) DNA 双链逐步打开，新链以旧链为模板，短链都沿 5′→3′ 方向合成 (b)连接酶把短链的游离端接合。双链继续打开，新的短链正在合成，仍沿 5′→3′ 方向合成

分离得到，是一些叫做连接酶 (ligases) 的酶。

3) Korn berg[16] 发现的 DNA 多聚酶，看来不是主要的 DNA 复制酶，它仅仅是协助主酶来完成 DNA 短链，因为缺乏这种酶的突变型仍能复制 DNA。

现在有证据证明，在大肠杆菌中，每个 DNA 片段的合成都需要有一 RNA 短链来触发，这段 RNA 链约有 500～1000 核苷酸，它最初位于 DNA 片段的 5′ 端，在 DNA 短链被接成长链前脱掉。

1.2.2. DNA 与蛋白质合成

上面我们证明了 DNA 是遗传物质，接着又说明了 DNA 的结构和复制，现在我们要讨论到蛋白质和性状的关系，DNA 如何控制蛋白质的合成，以及基因与 DNA 等。

1.2.2.1. 性状和蛋白质 我们看到的性状是千变万化的，可是经过仔细分析，都跟蛋白质有关。一个细胞可以含有几千种不同蛋白质分子，这些蛋白质各有一定的成分和结构，在细胞或体内执行不同的功能，引起一系列错综复杂的代谢变化，最后显示为各色各样的形态特征和生理性状。

蛋白质的种类很多，按照功能不同，大致可以分为下列几类：

1) 酶：细胞每进行一项工作，都包括一系列错综复杂的变化，一个反应的产物是另一个反应的底物。这些化学反应几乎没有一个是自发的，那就是说，在试管中进行得很慢，或者根本不进行，可是在一种特殊蛋白质一酶的存在下，这样的反应都进行得很快。为了发生反应，这种蛋白质只要微量就可以了。它们跟反应中的分子结合，使反应可以更有效地，或更为迅速地进行，蛋白质本身并不在这反应中改变，在释放产物后，它又可跟另外反应中的分子结合。

一个活细胞中进行着几千种反应，它应有同一数目的酶，因为每一种酶催化一种反应。如果一个细胞中缺少某一种酶，尽管反应中的分子是存在的，但不能进行相应的反应。例如缺少一种尿黑酸氧化酶，不能把尿黑酸变为乙酰酷酸，直接在尿液中排泄出来，这样就出现了黑尿病。

2) 运载蛋白质：血红蛋白是脊椎动物血液中的一种蛋白质，它很容易与分子氧结合。血液通过肺的时候，血红蛋白和氧气结合。血液返回心脏，流向身体其余部分时，把这结合的氧释放出来，供应给各种组织。所以血红蛋白不是催化一种化学反应，而是帮助某一特定物质的运输，所以是一种运载蛋白质 (transport protein)。细胞的膜上或膜内含有很多种类的运载蛋白质。它们帮助需要的物资运入细胞，而把不要的物质运出细胞。所有这些运载蛋白质都能认出特定的物质，并把它们运输。

例如细胞中缺少一种能够促进小分子通过细胞膜的运载蛋白质，使胱氨酸等氨基酸通过细胞膜的运输过程受到影响，这样就出现胱氨酸尿症。

3) 作为结构单位的蛋白质：细胞器 (膜、核、染色体、线粒体、叶绿体等) 是由小的亚基构成，这些亚基大都是蛋白质分子。这些亚基以一定方式配搭起来，从而决定了总的形状，使它们能够执行特定的功能。不过一种蛋白质作为一个结构的亚基，例如作为细胞膜的一个亚基，并不是说它就不能同时作为一种酶或一种运载蛋白质了。

4) 激素：在昆虫和高等动物中，身体

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

的一部分可以产生一种特定蛋白质，释放到血液中，通过循环系统，调节其他细胞的活动，它们叫做激素。激素的作用也是很专一的，这自然跟它的特定的结构和组成有关。

例如男性的脑下垂体前叶产生一种激素——促性腺激素(gonadotropic hormone或GSH)，刺激睾丸的间质细胞，促进睾酮(testosterone)的分泌，使精子持续地形成。但在XXY个体，因为靶的器官——睾丸，对促进腺激素的反应减弱，或不起反应，所以在这样的个体中，尿中促性腺激素的排泄量就上升了。

5）抗体：在脊椎动物中，一种外来蛋白质，多糖或核酸进入血流，带到淋巴结和脾，就产生一种特定蛋白质——抗体。由于抗体的独特结构和组成，可以认出外来分子，并与之结合，身体运用这个系统作为一种防御机制，来防止细菌、病毒等的侵入。因为一个动物从出生以后，不断接触来自入侵微生物等的外来大分子，所以血液中含有大量不同种类的抗体蛋白质。

患缺乏γ-球蛋白血症(agammaglobulinemia)的婴儿，血浆中基本上没有γ-球蛋白，不能形成某些抗体，所以在出生后第二个半年，当母体来的抗体消失时，对细菌的侵染很敏感，连接地受到感染，虽然这种婴儿对病毒侵染的抵抗力大多数是正常的。

1.2.2.2. 蛋白质的结构和组成　所有蛋白质都是多聚体，构成的单位是氨基酸。氨基酸有20几种，有一个共同的结构：那就是中央的碳原子和位于两旁的氨基和羟基，但是连接中央碳原子上的基团(R)可以很不相同的(图1-37)。所以虽然氨基酸构成单独的一

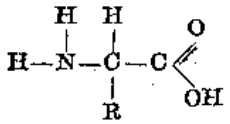


图1-37　氨基酸的通式

类，有着一些共同的特性，但是不同的氨基酸在化学上是可以明确地相互区别的。图1-38是20种标准氨基酸中的几个例子。

氨基酸和氨基酸可以通过肽键相互连接起来(图1-39)。

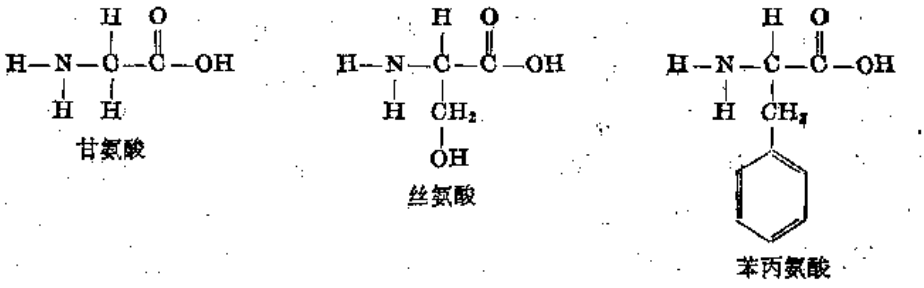


图1-38　蛋白质中存在的20种氨基酸中的3种

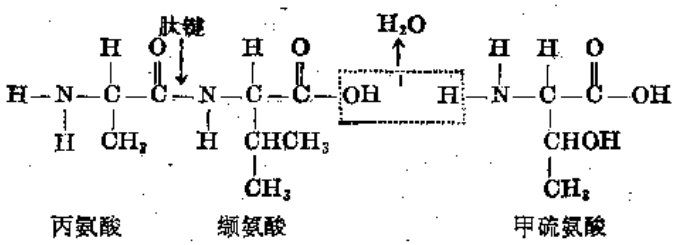


图1-39　氨基酸与氨基酸通过肽键联结起来。甲硫氨酸残基将接到C端(C terminal)，放出一分子水

图中丙氨酸、缬氨酸和甲硫氨酸是20种氨基酸中的另外3种

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

氨基酸由肽键一个一个连接起来，构成多肽。构成蛋白质的多肽，有的较短，只有10个左右的氨基酸，有的较长，可以多到2000个左右。

20种氨基酸可以以各种顺序连接起来，每一种氨基酸在多肽链中可以重复出现。所以我们很容易想象，虽然所有蛋白质都由同样一些氨基酸连结起来的，但是可以构成的蛋白质的数目却是惊人的。

氨基酸在多肽链中的顺序，叫做一级结构（图1-40），因为邻近的氨基酸不同，相互之间，或相吸引，或相排斥，所以肽链倾向以一定方式旋曲起来，这叫做次级结构。这种旋曲又倾向以一定方式相互靠拢，相互折叠，所以每种蛋白质各有它的立体形状，这叫做三级结构。结果出现的形状可以是纤维状，也可以是球状等。每一条折叠着的多肽又可和其它的相同的或不同的多肽链联系起来，例如血红蛋白分子就是有4条多肽链通过弱键而联结起来的。

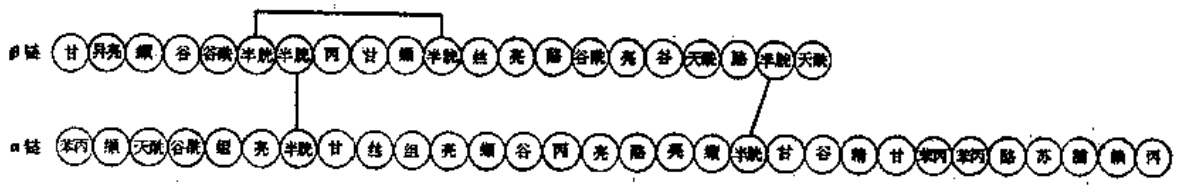


图1-40 胰岛素一级结构，作为蛋白质的一个例子。圆圈代表羊胰岛素的α链和β链中的51个氨基酸残基，线条代表邻近半胱氨酸残基间的二硫键

总的来说，蛋白质是20种不同的氨基酸以一定的顺序连接起来构成的。氨基酸在蛋白质中的顺序就决定了它的立体结构，和其他的化学和物理性质。20种氨基酸的顺序排列数目是天文数字的，所以存在的蛋白质种类也是不可胜计的。每一种蛋白质都有着跟其它所有蛋白质稍有不同的理化性质，所以蛋白质可以执行难以胜计的生物学功能。

1.2.2.3. DNA的功能 DNA有自体催化（autocatalysis）和异体催化（heterocatalysis）两种功能。DNA分子以自己为模板，半保留性地复制，由一个分子成为两个全同的分子，这是自体催化，已在上一节讲过。DNA的另一功能是控制蛋白质的合成，就是根据它所储存的遗传信息，决定蛋白质的氨基酸顺序，这是异体催化，是我们现在要说明的。

异体催化时，最简单的想法是，以DNA为模板，直接合成蛋白质，可是实验证明，信息的传递不是由DNA直接给蛋白质，而是通过另一种核酸——RNA的。因为在真核类中，DNA是在核中，而蛋白质的合成是在细胞质中。例如用^{3}H-尿核苷标记变形虫的一种（Amoeba proteus），它的核RNA被标记上了，然后把标记了的核移植到未标记的变形虫中，用放射自显影术追迹标记的分布。结果发现，大部分的标记了的核RNA随后转移到细胞质中。这是一个直接证据，证明RNA在核中合成，在合成后大多数RNA分子进入蛋白质合成的地方——细胞质中。

所以概括地说，DNA控制蛋白质合成的程序是这样的：以DNA为模板，合成RNA，RNA合成后转移到细胞质中，在那儿控制蛋白质的合成。换一种说法，DNA先把遗传信息转录给RNA，然后再转译为蛋白质（图1-41）。

下面说明RNA的分子结构，以及各种RNA的作用，同时穿插地说明蛋白质合成的经过步骤。

1.2.2.4. RNA的分子结构 RNA分子象DNA，也是核苷酸的多聚体，也是长链的大分子；但是也有几点不同的性质：①RNA通常是单链，而不是象DNA那样，通常是双链；②它的核苷酸中的糖是核糖，而不是脱氧

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

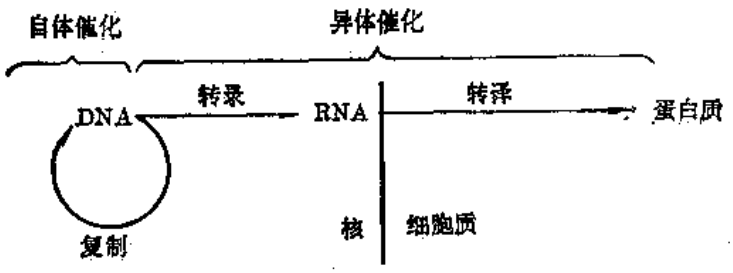


图 1-41 RNA 根据 DNA 合成。RNA 合成后，由核内转移到细胞质中，在那儿控制蛋白质的合成

核糖；③它所含有的 4 种碱基中没有胸腺嘧啶，而代之以尿嘧啶，虽然尿嘧啶(U)的配对性质跟胸腺嘧啶(T)一样，也与腺嘌呤(A)形成氢键。

RNA 分子中为什么没有胸腺嘧啶，而有尿嘧啶，为什么不是脱氧核糖，而是核糖，没有人确切知道；不过 RNA 的最重要特性是单链，而且在结构上很象 DNA，它的碱基可以有任何顺序，也可以各种次数重复(图1-42)；这就为我们提供一个线索，表明 RNA 的转录方式类似于 DNA 的复制，也以 DNA 为模板，按碱基互补的原则合成的。

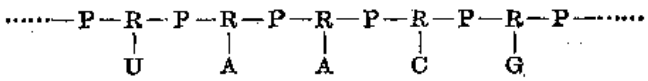


图 1-42 一个 RNA 单链。核糖(R)，磷酸(P)和 4 种碱基(A，U，G，C)中的一种联结起来，形成一个核苷酸。核苷酸与核苷酸连接起来形成一个核苷酸链

1.2.2.5. 信使 RNA 上面已谈到，DNA 先把遗传信息转录给 RNA，然后 RNA 进入细胞质中，控制蛋白质的合成。因为这种 RNA 传达 DNA 上的遗传信息，所以叫做信使 RNA(messenger RNA) 或 mRNA。

那末 mRNA 是怎样合成的呢？细胞中有一种酶，叫做 RNA 多聚酶(RNA polymerase)，这酶是一种复合酶(complex enzyme)，由 5 条不同的多肽链集合而成，其中 4 条构成核心酶(core enzyme)，第 5 个多肽叫做 σ 因子 (sigma factor)。σ 因子能认出 DNA 上的起始信号，即标明基因起始的核苷酸顺序。RNA 多聚酶沿 DNA 分子移动时，使 DNA 双螺旋解开(图 1-43)。在 RNA 多聚

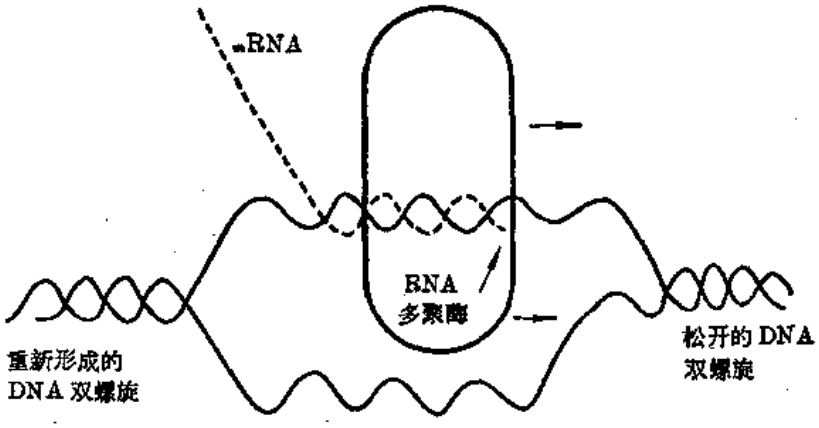


图 1-43 mRNA 的合成。RNA 多聚酶沿 DNA 双螺旋移动，使它的螺旋解开。双链中的一条单链作为模板，以碱基互补方式形成 mRNA，然后跟模板 DNA 分开，RNA 和 DNA 分开后，两条 DNA 链重新形成双螺旋

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

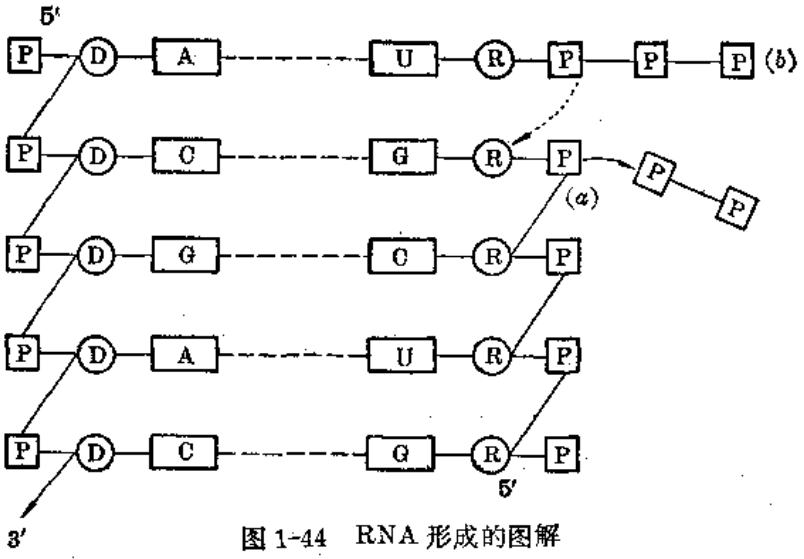


图 1-44 RNA 形成的图解

在 RNA 多聚酶的催化下，一个 RNA 分子以DNA的一链为模板，沿 5′→3′ 方向合成。(a)一个三磷酸鸟核苷分子已和 DNA 模板上的互补碱基配对，RNA 多聚酶把它联结到新 RNA 链的 3′ 端，释放一个焦磷酸 (b)一个三磷酸尿核苷沿着模板排队，即将由 3′:5′ 磷酸二酯键（虚线箭头）接到延伸中的 RNA 链，最后新 RNA 链由 DNA 模板释放，DNA 双螺旋重新形成

酶的作用下，游离的三磷酸核苷(ribonucleoside triphosphate)的碱基跟 DNA 的一条链上露出的碱基配对，随后在排列着的邻近核苷酸间形成 3′:5′磷酸二酯键，这样核糖核苷酸一个接着一个地连接起来(图 1-44)。

以 DNA 为模板，依据互补方式，合成 RNA，这就是遗传信息的转录 (transcription)。转录总是从 5′ 端开始，因为两条配对的核苷酸链的极性是相反的，所以从 DNA 模板上合成的 RNA 是从 5′ 开始，而在 3′ 端终止。合成在 3′ 端终止，这是另一种蛋白质——ρ 因子 (rho factor) 的作用。大概 ρ 因子能认出 DNA 上的终止符号，即标明基因终止的核苷酸顺序，阻止进一步转录。如所预期，起点就是基因或操纵子的起始，终点就是基因或操纵子的末尾，所以这样转录的 mRNA 带有可以合成完整的有机能的多肽产物的信息(图 1-45)。

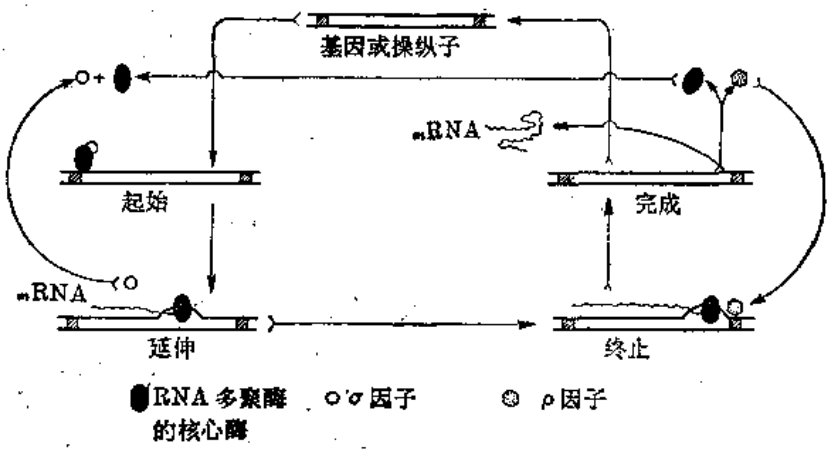


图 1-45 RNA多聚酶(核心酶+σ因子)结合到基因或操纵子的起始点，转录开始。酶沿 DNA 分子移动，以 DNA 的一条链为模板，循 5′ 到 3′ 方向，合成 RNA。σ 因子释放，进入下一循环。当基因或操纵子已被转录完毕，ρ 因子促使 mRNA 的合成停止，完整的 mRNA 释放出来，核心酶和 ρ 因子进入另一循环[20]

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

mRNA 约占细胞中 RNA 总量的5%。它的分子特性还不很清楚，通常它比较不稳定，在完成蛋白质合成的任务后，不久就解体了。但在高等生物的细胞中，mRNA 比较稳定，据说有保持相当长时间的。

1.2.2.6. 遗传密码 我们已经讲过，DNA 控制蛋白质的合成要通过 mRNA。mRNA 是从 DNA 的一条链转录的，所以形成的 mRNA 正好跟 DNA 的一条链的碱基顺序相同，因而跟 DNA 双链中的另一条链互补，只不过 DNA 中的胸腺嘧啶，在 RNA 中换为尿嘧啶就是了。

因为模板DNA的核苷酸顺序与mRNA的核苷酸顺序是互补的，所以 DNA 所储存的遗传信息可以正确无误地传递给mRNA。但是 RNA 只有 4 种不同的碱基，而蛋白质含有的常见氨基酸有20种，那么怎样把 RNA 的遗传信息转译成 20 种氨基酸，决定氨基酸的排列顺序从而决定蛋白质的专一性呢？要解决这一困难，只好假定每一种氨基酸不是由一个碱基决定，而是由几个碱基决定。根据最近的研究，一般认为三个碱基决定一个氨基酸，并且初步提出了 20 种氨基酸的密码(表1-6)。

三个碱基作为一个密码子(codon)，决定一个氨基酸，但 4 个碱基的各种可能组合数有 $4^3=64$ 个，对 20 个氨基酸是太多了，所以对一种氨基酸的密码子不一定只是一种。例如，虽然甲硫氨酸 (AUG) 和色氨酸 (UGG) 只有一种密码子，但大多数氨基酸都有两种以上的密码子，如天冬氨酸和天冬酰胺各有两种密码子，而精氨酸和亮氨酸各有 6 种密码子。对一种氨基酸有两种以上的密码子的情况，叫做兼并 (degeneracy)。此外象 UAA，UAG 和 UGA 那样，是无义密码子(nonsense codons)，与这些密码子相对应的氨基酸是没有的，所以在这些密码子的地方，肽链合成停止，蛋白质合成终止。

可是我们还没有谈到 mRNA 上的遗传密码从什么地方起读。现在知道，转译时从

表 1-6 mRNA 上的遗传密码*

第一位碱基	第二位碱基 U	第二位碱基 C	第二位碱基 A	第二位碱基 G	第三位碱基
U	苯丙氨酸	丝氨酸	酪氨酸	半胱氨酸	U
	苯丙氨酸	丝氨酸	酪氨酸	半胱氨酸	C
	亮氨酸	丝氨酸	无义	无义	A
	亮氨酸	丝氨酸	无义	色氨酸	G
C	亮氨酸	脯氨酸	组氨酸	精氨酸	U
	亮氨酸	脯氨酸	组氨酸	精氨酸	C
	亮氨酸	脯氨酸	谷氨酰胺	精氨酸	A
	亮氨酸	脯氨酸	谷氨酰胺	精氨酸	G
A	异亮氨酸	苏氨酸	天冬酰胺	丝氨酸	U
	异亮氨酸	苏氨酸	天冬酰胺	丝氨酸	C
	异亮氨酸	苏氨酸	赖氨酸	精氨酸	A
	甲硫氨酸和甲酰甲硫氨酸	苏氨酸	赖氨酸	精氨酸	G
G	缬氨酸	丙氨酸	天冬氨酸	甘氨酸	U
	缬氨酸	丙氨酸	天冬氨酸	甘氨酸	C
	缬氨酸	丙氨酸	谷氨酸	甘氨酸	A
	缬氨酸	丙氨酸	谷氨酸	甘氨酸	G

氨基酸的每个密码子（codon）都是核苷酸的三联体(triplets)。为方便计，用4种碱基符号代表4种核苷酸，即用

U代表尿核苷酸　　C代表胞核苷酸

A代表腺核苷酸　　G代表鸟核苷酸

*注：密码的读法：例如甲硫氨酸和甲酰甲硫氨酸的第一位是A，第二位是U，第三位是G，所以密码子是AUG

AUG 起读，所以这密码子充当多肽（从氨基端开始）的起始信号 (start signal)。但是表1-6中，AUG 同时是甲硫氨酸和甲酰甲硫氨酸的密码子，那又是怎么一回事呢？从细菌的实验知道，位于 mRNA 的顺序起点的 AUG 代表甲酰甲硫氨酸。在合成多肽时，甲酰化的甲硫氨酸充当多肽链的起点，随后在合成的过程中，或者把甲酰基分解掉，这样肽链的第一个氨基酸是甲硫氨酸；或者把甲酰甲硫氨酸分解掉，或者甚而把氨基端的头几个氨基酸分解掉，这样肽链的第一个氨基酸可以是其它任何氨基酸。

所以多肽的起读虽然从 AUG 开始，但合成后多肽的第一个氨基酸可以是各种氨基酸。但是在 mRNA 的顺序中间的 AUG 是代表未甲酰化的甲硫氨酸，所以如 mRNA的不同地方有 AUG 出现，多肽链中的相应地方就可有甲硫氨酸的存在。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

最后还要谈一谈遗传密码的普遍性。如把兔子的血红蛋白的 mRNA 加到从大肠杆菌来的酶和其它必要因素中，结果得到了兔子的血红蛋白。又如下面"遗传工程"一段中还要谈到，兔子乳头瘤病毒（shope papilloma virus）具有合成精氨酸酶的基因，把这病毒注射到人体中，可以引起精氨酸酶的合成，用来治疗由于缺失精氨酸酶的高精氨酸血症（hyperarginemia）。这些实验和其它一些实验，都说明遗传密码的普遍性。

1.2.2.7. 核糖体　蛋白质合成中，需要另一种RNA——核糖体RNA（ribosomal RNA）或 rRNA。rRNA 是核糖体（ribosome）的主要成分，蛋白质合成实际上是在核糖体上进行的。

大肠杆菌的 rRNA 占细胞中 RNA 总量的 75～85%。rRNA 和核糖体蛋白质在一起，构成核糖体。在核糖体中，rRNA 占40%，其余部分是蛋白质。核糖体是微小的球形颗粒，直径大约是 20nm。每一70S 核糖体由两个亚基构成，在低 Mg^{++} 浓度下解离，反应是可逆的（S 是沉降系数，测量高速离心时颗粒的沉降率，跟颗粒的大小和形状有关）。较大的亚基含有一个 5S rRNA 分子和一个 23S rRNA 分子，还含有大约34种核糖体蛋白质，而较小的亚基含有一个 16S rRNA 分子，和 20 种蛋白质（图 1-46）。

rRNA 也是从 DNA 转录的。在真核类生物中，细胞质中的 rRNA 是从核仁形成中心的染色体上的 DNA 转录的。因为 rRNA 是单链，所以含有的 A 和 U 的分子数不等，C 和 G 的分子数不等，但是它通常以发夹式折叠起来，在互补的碱基间形成氢键，所以有广泛的双螺旋区（图 1-46）。

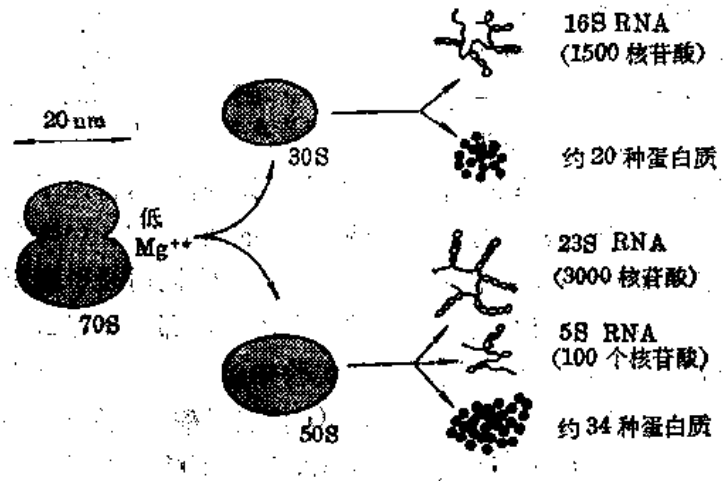


图 1-46　核糖体的成分

在低 Mg^{++} 浓度下，70S 核糖体解离为 30S 和 50S 亚基，每一亚基都含有 rRNA 和特定蛋白质

在蛋白质合成时，核糖体沿 mRNA 的长度上运行，方向是从 5′ 到 3′，核糖体运行时，氨基酸相继地加到伸长中的多肽链上。换句话说，核糖体认读每一 mRNA 上的遗传密码，选择相应的氨基酸，加到延长中的肽链，当核糖体到达基因的碱基顺序的末尾时，多肽完成，核糖体解离，进入下一次的循环（图 1-47）。

然而多肽合成时，并不是一个 mRNA 分子上只有一个核糖体，而是若干核糖体同时进行工作。一个核糖体附着到一个 mRNA 分子的起始点，沿 5′→3′ 方向在 mRNA 上运行，并合成多肽时，另一核糖体又附着到 mRNA，开始转译，这样很多核糖体同时转译一个 mRNA 分子。若干核糖体由一个 mRNA 分子串在一起，称为多核糖体或多体（polyribosomes or polysomes）。

rRNA 很稳定，可能跟 DNA 一样稳定，

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

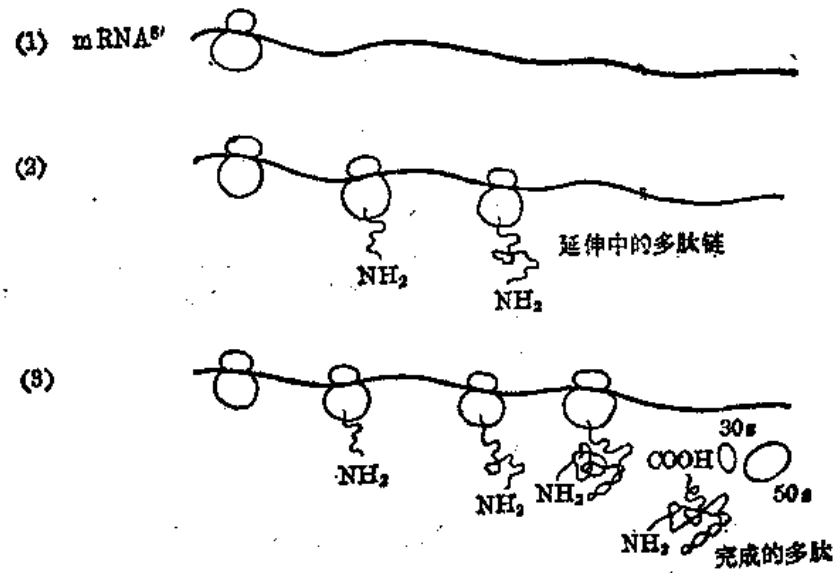


图 1-47 转译(translation)。一个核糖体附着到 mRNA 分子的 5′ 端 (1)。当它沿 mRNA 向 3′方向移动时，多肽链逐渐形成。另一核糖体附着到mRNA(2)，当它沿 mRNA 移动时，也产生一条多肽。这过程重复着，一条 mRNA 上可以有很多核糖体(3)。mRNA 和所有附着的核糖体一起，称为多核糖体

1.2.2.8. 转运 RNA 核糖体是活细胞中合成蛋白质的工厂，mRNA 分子是蓝图，而把蛋白质的原料——20 种氨基酸搬到工厂——核糖体那儿，并按照蓝图——mRNA 把氨基酸一个个地排列起来的，是转运 RNA。

转运 RNA(transfer RNA) 或 tRNA，有时也称作可溶性 RNA (soluble RNA) 或 sRNA。每一 tRNA 分子可以认出一个特定的氨基酸，与这氨基酸形成共价键，把它运到核糖体上，在那儿找到自己的位置。这样 tRNA 就能按照 mRNA 上的密码子，把各种氨基酸排列起来。

tRNA 是短链分子，只有 73~90 个核苷酸长，在大肠杆菌中约构成总 RNA 量的15%。tRNA 有一个引人注目的特点，就是除了 4 种普通碱基(A、U、C 和 G)以外，还含有相当数目的稀有碱基。这些碱基当然不可能是从 DNA 模板上直接转录。根据研究，知道 tRNA 从 DNA 转录时，先形成 tRNA 的前体，以后把多余核苷酸切去，形成tRNA 的骨架分子，再经特定酶的作用，把某些碱基变换为稀有碱基，最后产生成熟的 tRNA。

tRNA 也是单链，也以发夹方式折叠起来，尽可能在分子内形成最大数目的 G-C 对。因为鸟嘌呤和胞嘧啶之间的三个氢键比腺嘌呤和尿嘧啶间的两个氢键要来得强些，所以形成最大数目的 G-C 对，可使 tRNA 分子有一稳定的二级结构。这就是所谓三叶单结构 (clover-leaf structure)(图 1-48)。

每种氨基酸各有一种或一种以上的tRNA。现在已知的 tRNA 种类在 50 种以上，每一种生物的 tRNA 至少在 40 种以上。所有的 tRNA 都有 4 个主要环(见图 1-48)。这 4 种环的名称和功能大致如下：

1) 反密码子环 环中有 3 个碱基形成反密码子(anticodon)。在核糖体上进行蛋白质合成时，反密码子与 mRNA 上相应的三联体——密码子配合。在苯丙氨酸 tRNA (tRNA^{Phe}) 中，苯丙氨酸的密码子是 5′UUC3′(5′ 端是密码子的第一位，3′ 端是第三位)，而 tRNA^{Phe} 的反密码子是 3′AAG5′，说明他们符合于核酸结构中的配对关系，而且两种RNA 链的极性是相反的。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

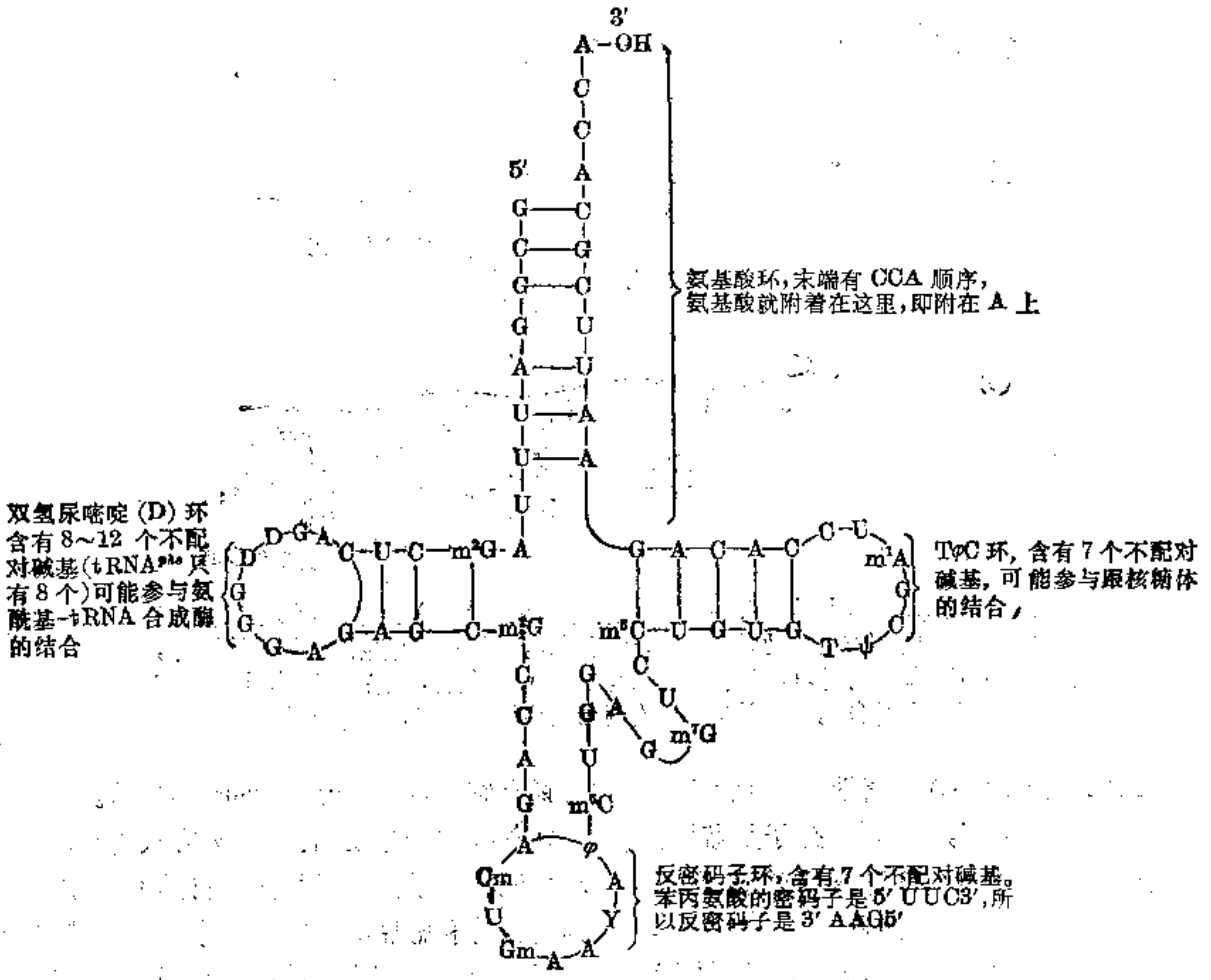


图 1-48 面包酵母的苯丙氨酸 tRNA (tRNA^{Phe}) 的一级结构和二级结构，这 tRNA 有 76 个核苷酸，是单链 RNA。单链反复折叠数次，进行分子内碱基配对，使碱基对 G-C 间有最大数目的配对。有 4 个双链区域，使分子呈三叶草构型

几种微量成分的名称：
m^2G: 2-甲基鸟嘌呤核苷 m^7G: 7-甲基鸟嘌呤核苷 m^1A: 1-甲基腺嘌呤核苷
C_m: 2′-O-甲基胞嘧啶核苷 Y: 一种较复杂的碱基 D: 4,5-双氢尿嘧啶核苷
m^2_2G: 2-二甲基鸟嘌呤核苷 m^5C: 5-甲基胞嘧啶核苷 G_m: 2′-O-甲基鸟嘌呤核苷 φ: 假尿嘧啶核苷

2) 氨基酸环 所有 tRNA 的 3′ 端都以 CCA 结尾。这群核苷酸不是由模板DNA转录的，而是由酶的作用以后添加的。末端A残基是氨基酸附着的地方。

3) 双氢尿嘧啶环 这环可能与识别特定氨酰基-tRNA 合成酶 (aminoacyl-tRNA synthetase)有关。

4) TφC 环 这环可能参与跟核糖体的结合。

某些 tRNA 还有一额外环(extra loop)，含有 2～13 个不配对碱基，位于反密码子环和 TφC 环之间，作用不明。

1.2.2.9. 氨酰基 tRNA 合成酶 蛋白质合成时，tRNA 要把氨基酸运到核糖体中，但要这样做时，每个 tRNA 分子必须与相应的氨基酸分子结合，形成氨酰基 tRNA (aminoacyl-tRNA)。例如苯丙氨酸 tRNA (tRNA^{Phe}) 必须跟一个苯丙氨酸分子结合，形成苯丙氨酰 tRNA (phe-tRNA)。这个结合是在一组叫做氨酰基 tRNA 合成酶催化下进行的。这些酶有两个主要作用：①把氨基酸附着到 ATP，使氨基酸激活；②把激活

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

了的氨基酸转移到 tRNA 上。这些酶的作用是高度专一的，不同的氨基酸和它的相应的 tRNA 的偶合是由不同的酶来催化的，所以有多少氨基酸，至少就有多少氨酰基 tRNA 合成酶。

在氨酰基合成酶的催化下，反应的过程是这样：第一步是氨基酸分子的羧基（-COOH）与 ATP 起反应，形成氨酰基腺苷酸和焦磷酸，这样氨基酸被激活了。第二步，氨酰基腺苷酸和相应的 tRNA 的 3′ 末端的腺苷基（adenyl residue）起反应，形成氨酰基 tRNA 和腺苷一磷酸（AMP）。这样，氨基酸就由一高能键跟它的 tRNA 以共价键的形式联结起来了（图 1-49）。带有氨基酸的 tRNA，即氨酰基 tRNA，现在可以转移到核糖体中参与蛋白质的生物合成了。

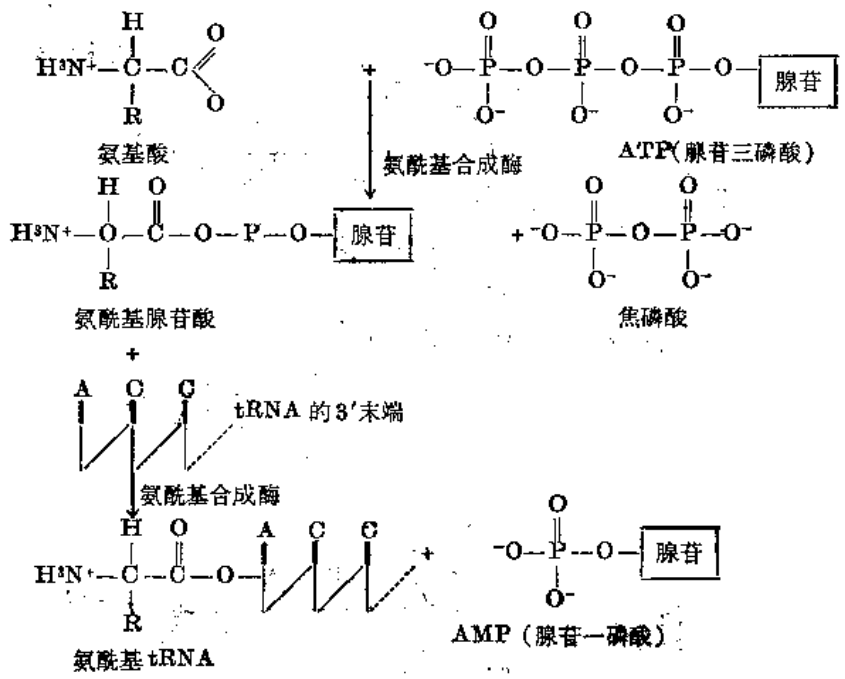


图 1-49 氨酰基 tRNA 的形成，氨基酸首先跟 ATP 结合，形成氨酰基腺苷酸，然后由氨酰基腺苷酸转移给一特定的 tRNA 分子的 3′CCA 末端（3′CCA terminal）

所有上面这些反应都是在氨酰基合成酶上循序地进行的。看来每一合成酶必定有两个结合位置：一个位置认出氨基酸的侧基 R，因为氨基酸的不同，就是由于侧基 R 的不同；而另一个位置能与相应的 tRNA 分子结合。换句话说，每一种氨酰基合成酶能识别一种氨基酸和一种相应的 tRNA，但是我们还不清楚，合成酶究竟怎样被它的 tRNA 分子认出的。上面提到过，tRNA 的双氢尿嘧啶环可能跟特定的氨酰基合成酶的结合有关；可是也有可能跟 tRNA 分子的立体构型有关。

1.2.2.10. 蛋白质的生物合成 蛋白质合成是一个极其复杂而又十分协调的连续过程。在这过程中，mRNA、tRNA 分子、氨基酸、氨酰基合成酶和核糖体等是一些主要成分。关于这些成分，上面已分别作了比较详细的说明，现在我们来看，这些成分怎样互相协调地作用在一起，以产生特定的多肽。

蛋白质合成在核糖体上进行。合成的步骤在研究过的生物中基本上相似，这些步骤用图解方式表示在图 1-50 中。

合成开始时，先由一个较小的核糖体亚基（30S）结合到 mRNA，在一些起始蛋白质（initiation proteins）——σ因子等的协助下，构成一个 30S-mRNA 起始复合体。带有甲

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

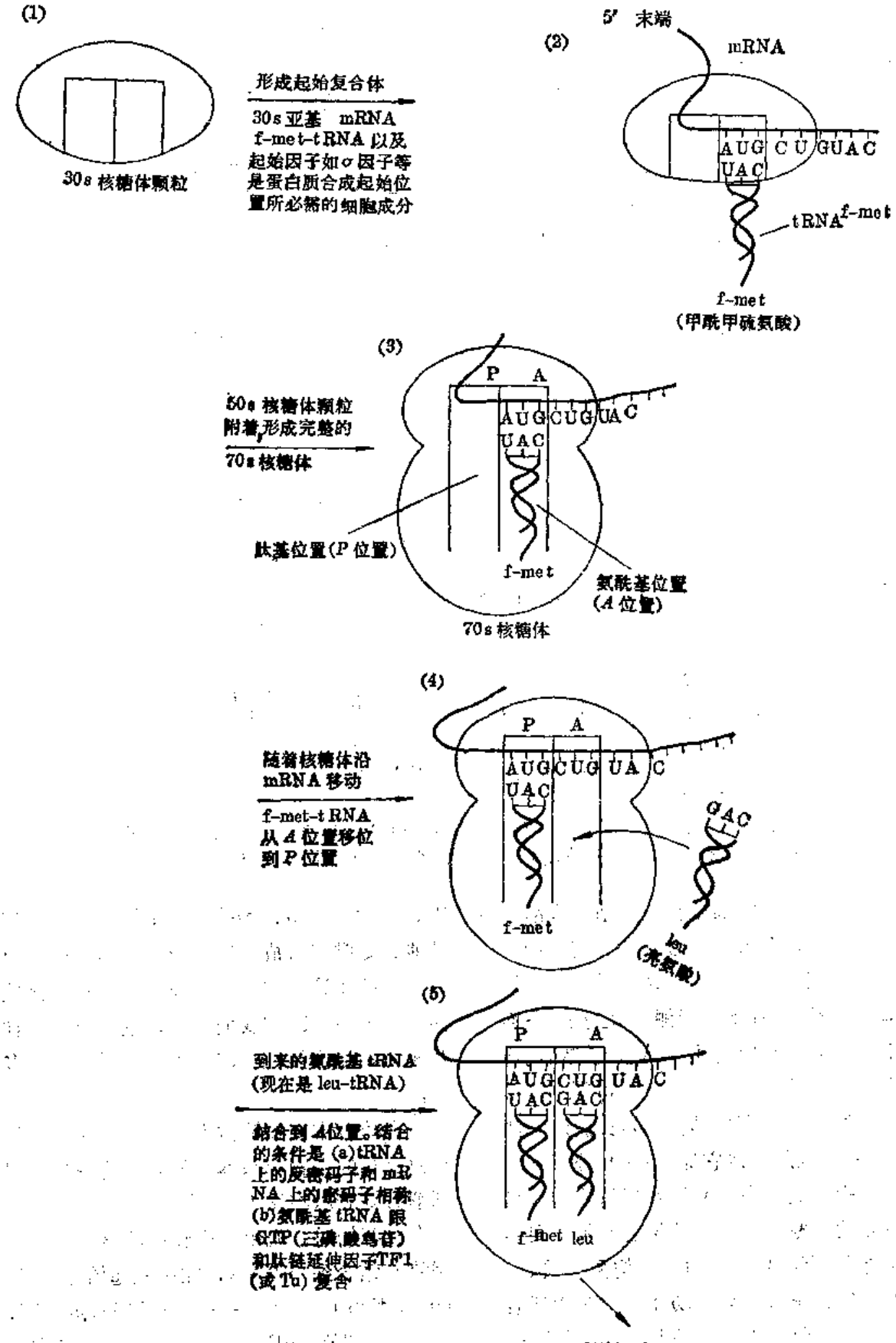


图 1-50 蛋白质生物合成的模式图[14](一)

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

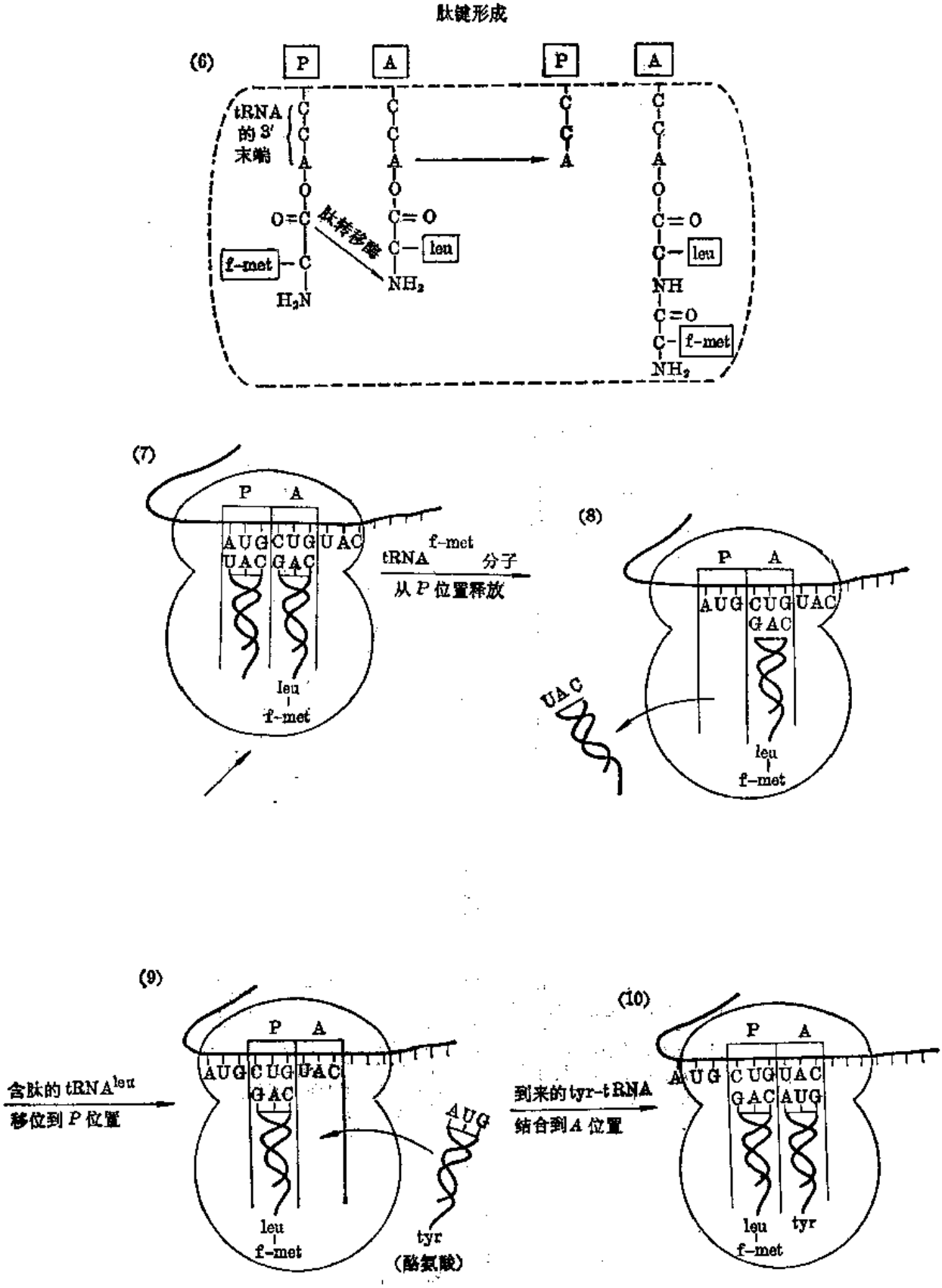


图 1-50 蛋白质生物合成的模式图[14](二)

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

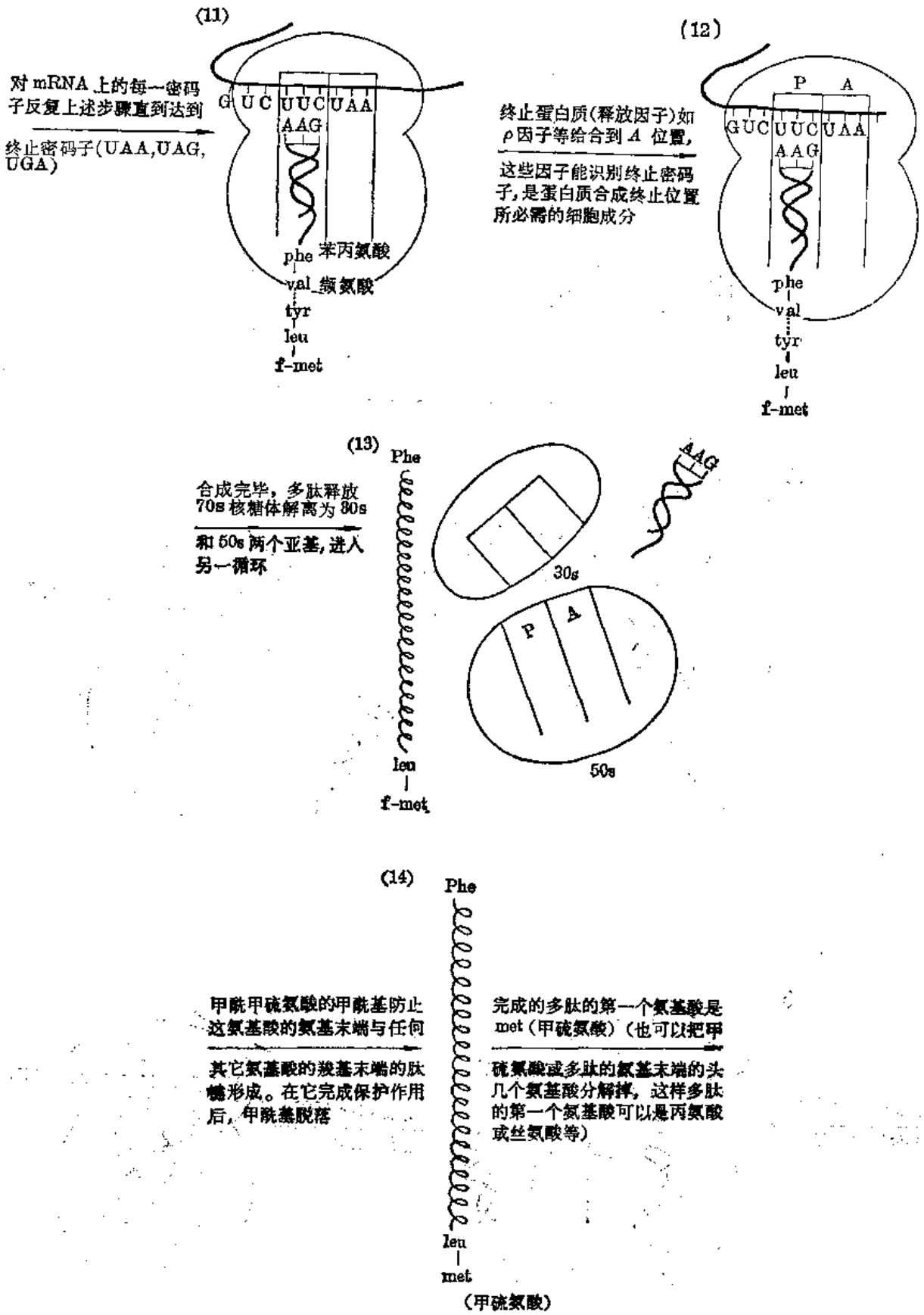


图 1-50 蛋白质生物合成的模式图[143](三)

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

酰甲硫氨酸的 tRNA 进入起始复合体，认出起始密码子 AUG，tRNA 的反密码子 UAC 和起始密码子 AUG 相配合[图1-50(2)]。较大的 50S 亚基结合到 30S 亚基上去，形成一个完整的 70S 糖核体。完整的核糖体有两个供 tRNA 附着的位置。一个位置叫做氨酰基附着位置 (aminoacyl attachment site, "A")，是进入的 tRNA 结合的地方。在"A"位置上，tRNA 的反密码子可以跟 30S 颗粒上的 mRNA 密码子配对，而 tRNA 所带的氨基酸可以在 50S 颗粒上进行肽键形成。另一位置叫做肽基位置 (peptidyl site, "P")，这位置非常靠近"A"位置，或者两者紧密相接。进入的 tRNA 分子在它所带的氨基酸形成肽键后，就从 A 位置移到 P 位置。详细地说，带有某一氨基酸的 tRNA 分子进入 A 位置 [图 1-50(5)]，然后由于肽基转移酶 (peptidyl transferase)的作用，它所带的氨基酸跟 P 位置上 tRNA 所带的氨基酸形成肽键，并把它接收过来[图 1-50(6)～(7)]。P 位置上的 tRNA 分子失去它的氨基酸，现在从核糖体释放[图 1-50(8)]；A 位置的tRNA 分子带着它新接上去的肽链移位到 P 位置上[图 1-50(9)]。随着 tRNA 分子移位到 P 位置，mRNA 也沿着核糖体作协调的行进，这样新的 mRNA 密码子就在 A 位置上显露出来了。

要进入的 tRNA 结合到 A 位置，肽键形成，以及肽链的延伸，需要有若干延伸因子(elongation factors)如 TF1、TF2 等的存在，并应用跟 ATP 相似的 GTP(guanosine triphosphate，鸟苷三磷酸)作为能源。

对 mRNA 上的每一密码子重复上述的步骤，一直进行到终止密码或"无义"密码子——UAA、UAG 或 UGA 的地方 [图 1-50(11)～(12)]。因为没有一种 tRNA 具有和这三个密码子相对应的反密码子，所以这样的密码子在 mRNA 上出现，肽链的延伸就停止了。事实上，终止密码子对核糖体提供一个信号，使一种或几种蛋白质——释放因子 (release factors)，如 ρ 因子等附着到核糖体，紧接着产生三种效应(a)多肽链从 P 位置上 tRNA 分子分开，(b) tRNA 分子从核糖体释放；(c)核糖体解离为两个亚基[图 1-50(13)]。

根据上述的合成程序，合成多肽的第一个氨基酸应该是甲酰甲硫氨酸，可是实际上在蛋白质中没有找到过甲酰甲硫氨酸，那是怎么一回事呢？原来蛋白质合成虽然从甲酰甲硫氨酸开始，但在合成蛋白质过程中或合成以后，把甲酰基分解掉，或者把甲酰甲硫氨酸分解掉，或者甚至把前端几个氨基酸分解掉，所以合成的多肽的氨基端第一个氨基酸可以是甲硫氨酸，也可以是其它氨基酸[图1-50(14)]。

最后还有几点应该说明：

• 蛋白质合成的起始密码子是 AUG，但在mRNA 分子上通常并不是最初的一组核苷酸。各种研究表明，AUG 前面还有一定数目的其它核苷酸，这些核苷酸可能使起始密码子 AUG 在 mRNA 上处于一个特殊的位置，容易被认出。

• 终止密码子 UAA 不一定是 mRNA 上最后一个密码子，一个长的 mRNA 分子可以有若干个起始密码子和终止密码子，可以形成几个不同的多肽链。这在讨论基因作用的调节时还要谈到。

• 虽然 tRNA 分子在核糖体上的确切构型还不清楚，但可能在 A 位置和 P 位置间改变形状。这种改变的一个目的是使 P 位置上的氨基酸跟 A 位置上的氨基酸紧密接触，便于肽基转移酶发生作用，在两氨基酸间形成肽键。

• mRNA 上的起始密码子 AUG，被带有甲酰甲硫氨酸的 tRNA (f-met-tRNA)所认读，所以开始合成的肽链的第一个氨基酸是甲酰甲硫氨酸。信息中间的密码子 AUG 被带有甲硫氨酸的 tRNA (met-tRNA) 所认

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

读，所以多肽中间只可能出现甲硫氨酸，而不会出现甲酰甲硫氨酸。

为什么会这样呢？一个解释是这样的：完整的70S核糖体并不直接结合到mRNA，而是先由30S核糖体亚基结合到mRNA，随着50S亚基添加上去，完成70S核糖体。而f-met-tRNA只能进入30S核糖体-mRNA的起始复合体，所以肽链的第一个氨基酸是甲酰甲硫氨酸，met-tRNA只能进入70S核糖体-mRNA复合体，所以肽链中间只可能出现甲硫氨酸。

蛋白质合成过程就说明到这里。但是还有许多问题遗留着。例如复制、转录和转译是怎样起动和调节的？RNA怎样从核中进入细胞质？核糖体结构怎样、如何在转译中发挥作用？tRNA在那儿激活，又怎样到达核糖体的位置上？等等，这些问题在闪电似地发展着的分子遗传学领域中，仍然是些中心课题，需要我们去研究和阐明。

1.2.2.11. 中心法则和它的发展 根据上面的叙述，我们可以把DNA、RNA和蛋白质的关系概括为下列三点：

• DNA链上的核苷酸有一定顺序，这顺序就是遗传信息。

• DNA双链拆开，以每条单链为模板，按照核苷酸互补原则，合成新的互补链，这是DNA的复制。

• 以DNA双链中的一条为模板，互补地合成mRNA，这是转录。然后以三个核苷酸决定一个氨基酸的方式，根据mRNA的核苷酸排列合成多肽，这是转译。

以上几点就是中心法则(central dogma)的内容。中心法则的要点是：遗传信息由DNA传向DNA，或由DNA传向RNA，然后决定蛋白质的特异性；但遗传信息决不能由蛋白质传向蛋白质，或由蛋白质传向DNA或RNA。中心法则也可由图式(图1-51)表示如下：

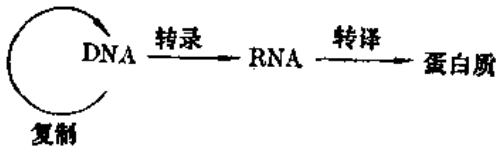


图1-51 中心法则示意图

但是最近对中心法则已有了新的发展。很多RNA病毒如小儿麻痹症病毒，流行性感冒病毒，双链RNA噬菌体，以及大多数单链RNA噬菌体等，在感染宿主细胞后，它们的RNA在宿主细胞内进行复制。这种复制直接以导入的RNA为模板，而不是通过DNA的。因为用放线菌素D处理宿主细胞后，以DNA为模板的RNA合成几乎有90%受到了抑制，但是对RNA病毒的产生并未受到影响，表明这些病毒RNA的复制不是通过DNA的。

现在知道，以RNA为模板的RNA合成，也就是说RNA的复制，是由RNA依赖的RNA多聚酶或复制酶(RNA-dependent RNA polymerase or replicase)来催化的，而且每一种RNA病毒都有它自己独特的复制酶。Spiegelman等从感染大肠杆菌的RNA噬菌体Qβ分离出一种复制酶。有了这种酶，再加上RNA作为引物，在Mg^{++}和4种三磷酸核糖核苷ATP(三磷酸腺嘌呤核糖核苷)，UTP(三磷酸尿嘧啶核糖核苷)，GTP(三磷酸鸟嘌呤核糖核苷)和CTP(三磷酸胞嘧啶核糖核苷)的存在下，能合成RNA。新合成的RNA核苷酸顺序跟加进去的引物RNA一样。如模板RNA是由感染大肠杆菌的噬菌体Qβ来的，那末在离体条件下形成的RNA可以进入细菌原生质体(protoplasts)，产生完全成熟的Qβ病毒颗粒。这些实验表明，RNA也可作为模板，由RNA复制RNA。

以RNA为模板合成RNA，这仅是RNA病毒复制的方式之一。Temin等发现，某些引起肿瘤的单链RNA病毒如Rous肉瘤病毒(Rous sarcoma virus)，Rauscher小鼠白血

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

病病毒(Rauscher mouse leukemia virus)等，可以 RNA 为模板，反向转录 DNA，然后以这段病毒 DNA 为模板，互补地合成 RNA，这是 RNA 病毒复制的另一种方式。现在以肉瘤病毒感染鸡的细胞为例，说明如下：

肉瘤病毒 (Rous sarcoma virus) 的外壳结构比较复杂，它内核中含有的核酸是 RNA。当肉瘤病毒侵染鸡的细胞时，病毒的 RNA 进入寄主细胞。在寄主细胞中，以病毒 RNA 为模板，在病毒带入的反向转录酶 (reverse transcriptase)的作用下，合成 DNA。这 DNA 结合到寄主染色体的一定位置上，成为 DNA 前病毒。前病毒跟寄主染色体以同一步调复制，通过寄主细胞的有丝分裂，把前病毒传递到子细胞中去。一般带有前病毒的细胞就转变为肿瘤细胞。

肿瘤细胞除继续分裂外，某些肿瘤细胞还以前病毒 DNA 为模板合成前病毒 RNA。这 RNA 进入细胞质中作为模板，合成病毒蛋白质，再加上其它一些物质，如脂质等，形成病毒体，然后释放出去，再进行第二次侵染(图 1-52)。

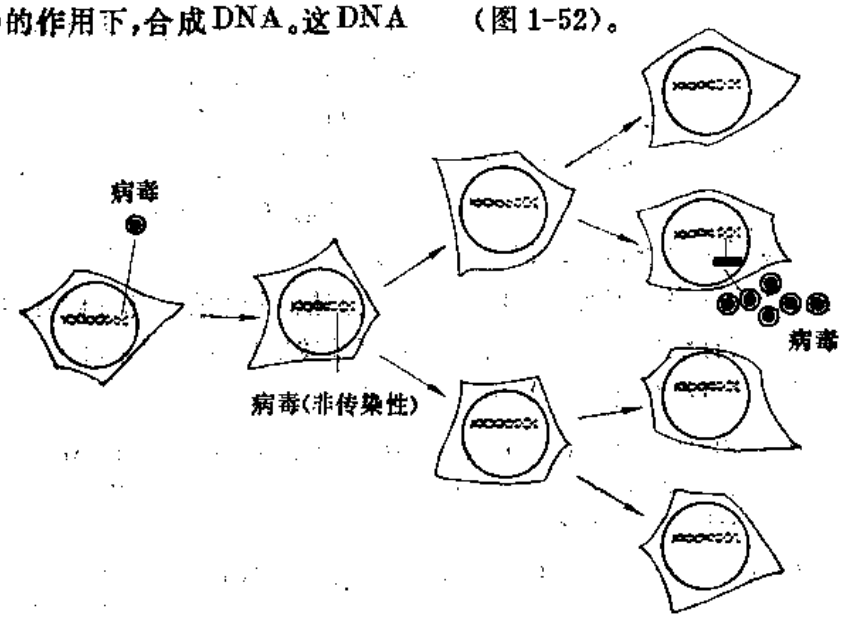


图 1-52 病毒侵染后，寄主细胞以病毒 RNA 为模板，合成前病毒 DNA。前病毒 DNA 跟寄主染色体一起复制，把前病毒传到子细胞中去。某些细胞以前病毒 DNA 为模板，合成病毒 RNA，形成更多的病毒而释放出去

根据上面的叙述，我们现在可以把中心法则稍加修改，把 DNA、RNA 和蛋白质的关系画成图式(图 1-53)如下：

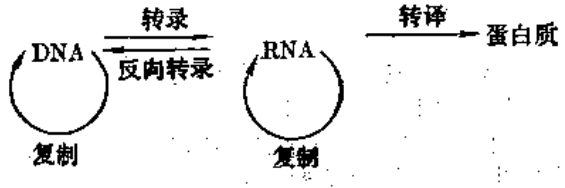


图 1-53 修改后的中心法则示意图

遗传信息可由 RNA 传向 RNA，还可由 RNA 传向 DNA，在遗传信息的传递上又多了一些方向，可以说是中心法则的新发展。

鉴于生物的多样性，随着科学实验的新进展，如果对中心法则还有进一步的修改和补充，那也是意料之中的。

1.2.3. 基因的本质

上面谈了 DNA 的功能，现在要谈基因的本质。

1.2.3.1. 基因和 DNA 根据遗传学研究，一般都认为一条染色体只含有一条 DNA 双螺旋，如染色体已分裂为两染色单体，则每一单体含有一条 DNA 双螺旋。但染色体的宽度比 DNA 双链大得很多，而染色体的长度

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

又比 DNA 双链短得很多。据估计，人的染色体总长不到半毫米，而 DNA 分子的总长可达数米，所以 DNA 双链在染色体中一定是缠绕又缠绕，高度地盘曲着的。

在染色体中高度盘曲着的 DNA 分子是一条很长的双链，最短的 DNA 分子大约含有 4000 个核苷酸对，最长的大约含有 40 亿个。一个 DNA 分子可以看作是很多区段的集合，这些区段一般不相互重叠，大约各有 500～6000 个核苷酸对，这样的一个区段就是一个基因。

要证实基因是 DNA 分子的一个区段，一个方法是测定基因的核苷酸顺序和由它所决定的蛋白质的氨基酸顺序，根据遗传密码，比较两者的顺序，看是否互相对应。

决定蛋白质的氨基酸顺序比较容易，但决定一条核酸长链的核苷酸顺序并不容易，特别是决定 DNA 分子的核苷酸顺序。但随着生化技术的进展，现在已可把单链 RNA 用不同的酶降解，成为一系列互相重叠的小片段，测定它们的核苷酸顺序，由此导出一条 RNA 长链的核苷酸顺序。显而易见的，要进行这样的工作，需要大量的特定的 RNA，最合适的材料是很小的 RNA 噬菌体 MS2，它的 RNA 不仅是遗传物质，而且还是 mRNA。MS2 的 RNA 很容易在大肠杆菌中复制，而且 RNA 分子很小，只有 3300 核苷酸长，只含有三个基因，分别决定噬菌体外壳蛋白(coat protein)，噬菌体吸附在宿主菌所必需的"A"蛋白质，以及噬菌体 RNA 自体复制所需的一种合成酶(synthetase)。经过 Fiers 等[21]多年工作，1975 年 5 月他们报道了整个外壳蛋白基因的核苷酸顺序，现在他们已把整条 RNA 分子的核苷酸顺序测定了。

我们把 MS2 的一部分核苷酸顺序和一部分氨基酸顺序并列起来(图 1-54)，我们可以看到：

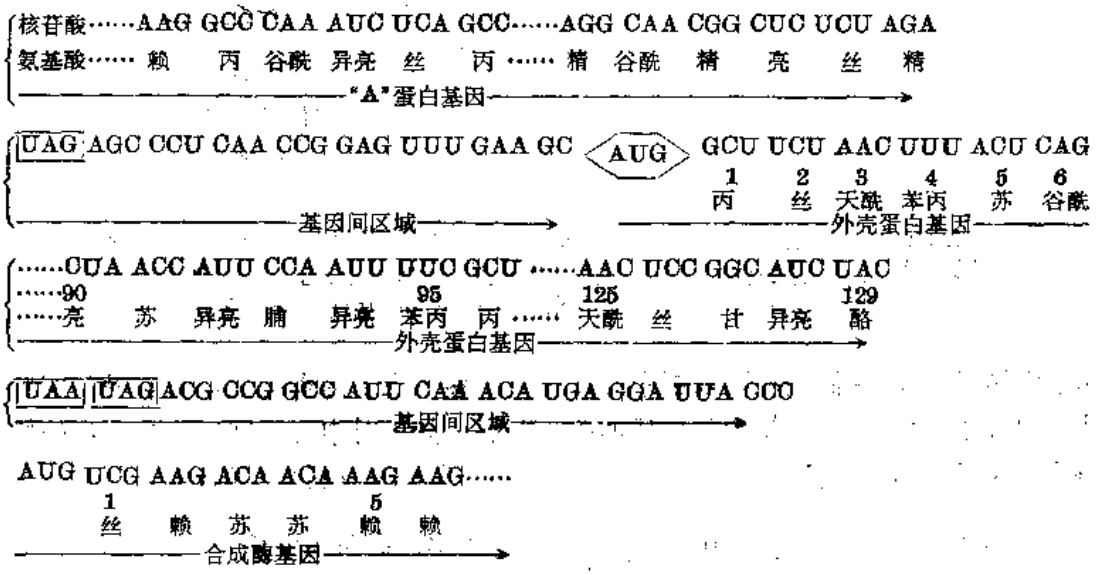


图 1-54 噬菌体 MS2 的核苷酸和氨基酸顺序。 比较核苷酸的顺序和已知的三种蛋白质的氨基酸顺序，完全证实了离体试验中推导出来的遗传密码

请注意："A"基因末尾是终止密码子 UAG，而外壳蛋白基因的末尾有两个终止密码子 UAA 和 UAG；外壳蛋白和合成酶基因都由起始密码子 AUG 开端。上面是核苷酸顺序，下面是氨基酸顺序，起始密码子用六角形表示，终止密码子用方格表示

1) RNA 的核苷酸顺序和蛋白质的氨基酸顺序完全可以对应起来。例如外壳蛋白有 129 个氨基酸，与这 129 个氨基酸相对应的 129 个密码子就是一个外壳蛋白基因。

2) 基因的起始密码子是 AUG，而终止密码子是 UAA 或 UAG。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

3）基因与基因间有基因间区域（intergenic region）。

在真核类生物中，染色体数目很多，每对染色体上又有很多基因，分析起来就更为困难了。但我们已经证明，在以 RNA 为遗传物质的 MS2 中，基因是 RNA 分子的一个区段，区段中的核苷酸顺序与它所决定的蛋白质的氨基酸顺序相对应。由此引伸，在以 DNA 为遗传物质的生物中，基因应是 DNA 分子的一个区段，并与它所决定的蛋白质的氨基酸顺序相对应。

例如人的生长激素有 188 个氨基酸，以一定的顺序连接而成。根据三联密码，每三个核苷酸决定一个氨基酸，决定这激素的基因应有 188×3＝564 个核苷酸，还不包括起始和终止密码子等核苷酸在内。又如人的成人血红蛋白分子有 4 条多肽链，其中两条是 α 链，每条链有 141 个氨基酸，由一基因决定，另外两条是 β 链，每条有 146 个氨基酸，由另一非等位基因决定。所以每个成人血红蛋白分子记作 $\alpha_2\beta_2$。血红蛋白 α 链和 β 链的氨基酸顺序已分析清楚，所以根据 DNA 的核苷酸顺序与蛋白质的氨基酸顺序的对应性，从 α 链和 β 链的氨基酸顺序可以推导出 α 链基因和 β 链基因的核苷酸顺序。下面单以 β 链基因为例，写出这基因的起始 10 个三联体和末尾两个三联体（图 1-55）。

因为基因就是 DNA 分子的一个区段，所以基因的三个基本特性就可从分子水平来说明。

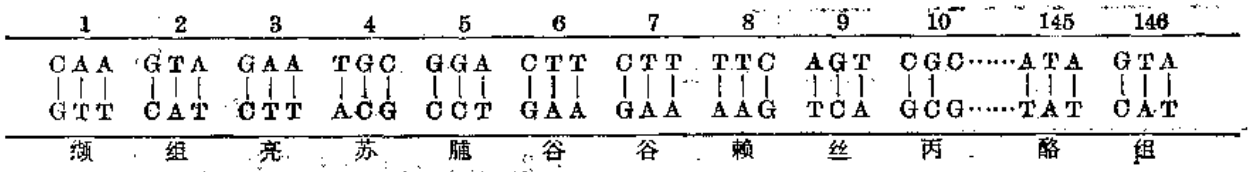


图 1-55 上面是 DNA 双链的一个区段，代表成人血红蛋白的 β 链基因。这个基因的核苷酸对的排列顺序是根据 β 链的氨基酸顺序推导出来的。只注明 β 链基因的起始 10 个三联体（30 个核苷酸对）和末尾 2 个三联体（6 个核苷酸对），中间从第 11～144 的三联体略去不写。下面是 β 链的 N 端（氨基端）的 10 个氨基酸和 C 端（羧基端）的 2 个氨基酸

1）基因的自体复制，DNA 分子自体催化时，从一个 DNA 分子复制为全同的两个 DNA 分子，所以细胞分裂时，从一个基因自体复制为全同的两个基因。

2）基因决定性状：DNA 分子异体催化时，某一区段的核苷酸顺序互补地决定 mRNA 的核苷酸顺序，转而专性地决定蛋白质的氨基酸顺序。所以某一基因存在时，决定某种酶或其它蛋白质的合成，从而通过生理生化过程，出现某一性状。

3）基因的突变：DNA 分子很稳定，但偶而也会出现差错，例如某一区段内一个核苷酸对改变了。改变了的新核苷酸顺序通过复制又能稳定地保持下去。基因也很稳定，但偶而也会发生一个突变，出现一个跟原来的基因不同的新等位基因。这基因通过自体复制又稳定地一代代传下去。

DNA 的正确复制在上面已经讲过，接着讨论基因与酶的关系，而突变的分子基础在下一节讨论。

1.2.3.2. 生化突变型　基因的作用是决定某种酶或其它蛋白质的合成，从而通过生理化学过程，出现某一性状。如果某一基因发生了突变，不能形成某种酶，或形成的酶的活性改变了，就出现生化突变型。例如链孢霉的野生型或原养型是能合成泛酸的，有关的基因突变后，不再能合成泛酸，这就是一种生化突变型。要这种生化突变型能够生长，也就是要这种泛酸依赖型能够生长，一定要在基本培养基（含有糖，氮源，如硝酸铵、酒石酸铵，某些无机酸、无机盐，一种维生素，即生物素）上添加泛酸后才能生长，而未突变前的

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

野生型是能在基本培养基上生长的。

现在我们再举一个链孢霉的生化突变型的例子。

链孢霉有很多精氨酸依赖型，已知是由几个非等位的基因控制的。

根据生化学观点，在哺乳动物的肝中，精氨酸是通过下列步骤合成的：

前体→鸟氨酸→瓜氨酸→精氨酸

现在我们可以利用链孢霉的精氨酸依赖型来检验上面的假说(图 1-56)。在基本培养基上分别添加鸟氨酸、瓜氨酸、精氨酸，看不同菌株能否生长，结果如下表：

表 1-7 链孢霉精氨酸依赖型的不同菌株对添加的氨基酸的反应

菌株 \ 添加的氨基酸	鸟氨酸	瓜氨酸	精氨酸
I	—	—	生长
II	—	生长	生长
III	生长	生长	生长

这些结果表明：

菌株 III：自前体到鸟氨酸的反应受阻

菌株 II：自鸟氨酸到瓜氨酸的反应受阻

菌株 I：自瓜氨酸到精氨酸的反应受阻

概括起来：

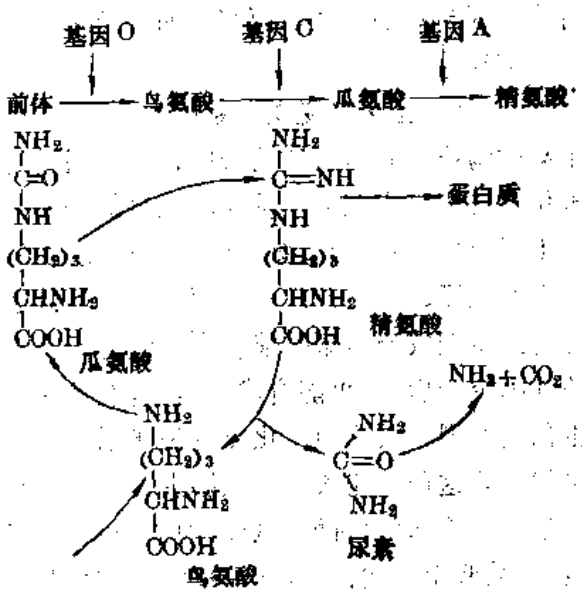
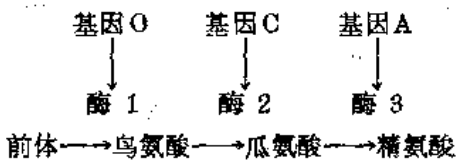


图 1-56 链孢霉的鸟氨酸循环

换句话说，基因 O 突变后，不能由前体转变成鸟氨酸，但鸟氨酸以后的化学反应能正常地进行，所以不仅供应精氨酸后能生长，而且供应鸟氨酸或瓜氨酸后也能生长。基因 C 突变后，不能由鸟氨酸转变为瓜氨酸，但瓜氨酸转变为精氨酸的化学反应可照常进行，所以供应瓜氨酸或精氨酸都能生长。基因 A 突变后，不能由瓜氨酸转变为精氨酸，所以只有供应精氨酸才能生长。

那末基因如何控制生化反应呢？有人认为基因决定酶的形成，酶控制生化反应，从而控制代谢。根据这个学说，链孢霉中精氨酸合成过程可以写成下面的样子：



1.2.3.3. 人的先天代谢缺陷 有一种先天代谢缺陷，叫做半乳糖血症(galactosemia)，这种病是由稀少的常染色体隐性基因决定的。下面的一个家系就可用这样的遗传方式来说明：

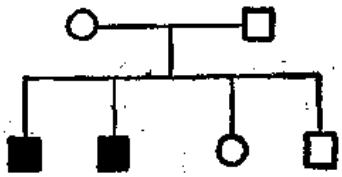


图 1-57 半乳糖血症患者的家系

半乳糖在身体中形成半乳糖脂，是构成神经系统的重要原料，又象其它糖类一样，作为能量的来源，把半乳糖导入糖类的通常代谢途径中，所以半乳糖必须先转变为葡萄糖衍生物，它的代谢途径如下：

1) 半乳糖 + ATP (三磷酸腺苷) $\xrightarrow{\text{半乳糖激酶}}$ 1-磷酸半乳糖 + ADP (二磷酸腺苷)

2) 1-磷酸半乳糖 + 尿苷二磷酸葡萄糖 $\underset{\text{尿苷转移酶}}{\overset{\text{葡萄糖-1-磷酸}}{\rightleftharpoons}}$ 尿苷二磷酸半乳糖 + 1-磷酸

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

葡萄糖

3）尿苷二磷酸半乳糖 $\overset{\text{异构酶}}{\rightleftharpoons}$ 尿苷二磷酸葡萄糖

那末半乳糖血症的人究竟缺少那种酶，使半乳糖的代谢受阻呢？下面是对几种人的分析结果。

表 1-8 红细胞溶血后半乳糖酶活性比较

	平均活性μM 转换/小时/1g 细胞(37℃)		
	半乳糖激酶	葡萄糖-1-磷酸尿苷转移酶	异构酶
正常人(GG)	0.10	4.8	0.32
半乳糖血症患者(gg)	0.08	<0.02	0.35
患者的父母(杂合体 Gg)		2.9	

从上表可以看到，半乳糖激酶(galactokinase)和异构酶(epimerase)的活性在正常人和患者中是相同的，但葡萄糖-1-磷酸尿苷转移酶(galactose-1-uridyl transferase)的活性在三种人中差异很大，正常人最高，患者最低，而杂合体约为正常人的一半。因为患者的转移酶活性很低，所以 1-磷酸半乳糖很少转变为 1-磷酸葡萄糖，1-磷酸半乳糖就堆积起来，抑制了磷酸葡萄糖变位酶的作用，使它所酶促的 1-磷酸葡萄糖⟷6-磷酸葡萄糖的反应受阻。这样半乳糖积聚，葡萄糖代谢受阻，所以半乳糖血症患者就出现各种严重症状。

半乳糖血症和本书中将要谈到的其他先天性代谢缺陷都是由于一种酶的缺失，由一隐性基因所控制，所以都是说明基因的作用是决定某种酶，从而通过代谢途径，控制某一性状。

1.2.3.4.一基因一多肽学说 基因的主要作用是控制某一酶的合成，从而催化某一生化反应的进行。例如正常人血液中有一种尿黑酸氧化酶，能把尿黑酸转变为苹果酰乙酰乙酸(maleylacetoacetic acid)，然后再经过一系列变化，转变为乙酰乙酸，最后分解为二氧化碳和水。但有一种病人不能形成尿黑酸氧化酶，因此尿黑酸不能进一步转变，直接从尿液中排泄出来，称为黑尿病。这就是说，一定要有"非黑尿病"基因(或正常基因)，才能形成尿黑酸氧化酶，才能不患黑尿病（图 1-58）。

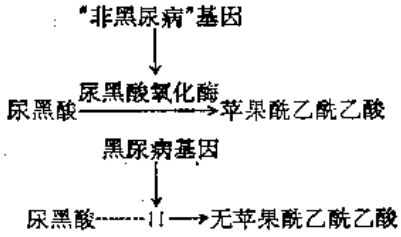


图 1-58 黑尿病基因的代谢效应简图

上：正常基因存在时，形成尿黑酸氧化酶，尿黑酸转变为苹果酰乙酰乙酸

下：异常基因存在时，不能形成尿黑酸氧化酶，尿黑酸积聚。粗线表示代谢受阻，前体累积

象上述那样例子，确实是不可胜数。这些例子都说明，每一个反应都为一种酶所催化，而每一基因的突变都影响一种酶的活性，因此归纳出"一基因一酶"学说(one gene-one enzyme theory)。

可是相当多的蛋白质是两条或两条以上的不同多肽链的复合物，经过生化研究和遗传分析，知道它们是由两个或两个以上的不同基因位点(gene loci)决定的。说明这个问题的最好例子还是血红蛋白。

正常人的血红蛋白主要是 HbA，这在上面已多次谈到。

此外，还有二种次要的血红蛋白 HbA_2 和 HbF，每种血红蛋白分子都含有两对不同的多肽链，其中一对多肽链是 α 链，但另一对多肽链彼此不同，在 HbA 中称为 β 链，在 HbA_2 中称为 δ 链，而在 HbF 中称为 γ 链，所以三种不同形式的正常血红蛋白可以记作如下：

HbA	$\alpha_2\beta_2$
HbA_2	$\alpha_2\delta_2$
HbF	$\alpha_2\gamma_2$

因为 α、β、γ 和 δ 链都出现在正常个体中，因为它们在氨基酸顺序方面都有不同程度的差异，所以人们设想，它们是由不同的基因位

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

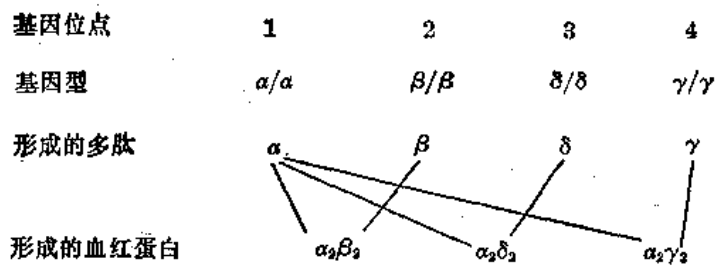


图 1-59 正常个体中血红蛋白 A、A_2 和 F 的形成

点决定的。这样有 4 个基因位点决定三种正常血红蛋白，如图 1-59 所示。

如果这样的设想是正确的，那末决定 α 链的位点上的基因发生突变，将影响所有三种血红蛋白，使它们都成为异常血红蛋白。反之，如果决定 β、δ 或 γ 链的位点上的基因发生突变，只影响正常含有 β、δ 或 γ 链的有关血红蛋白。观察到的事实完全跟这些预期相符合。例如镰形细胞症状患者的 β 链有变异，而 HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$)和 HbF($\alpha_2\gamma_2$)是正常的。反之，一个人如对 α 位点上的突变基因是杂合体，除存在三种正常血红蛋白 HbA ($\alpha_2\beta_2$)、HbA_2($\alpha_2\delta_2$) 和 HbF ($\alpha_2\gamma_2$)外，还出现三种异常血红蛋白。

从血红蛋白这个例子来看，不是个别的基因位点决定不同的酶或蛋白质，而是各别的基因位点决定不同的多肽，所以更正确地说，应该是"一基因一多肽"了 (one gene-one polypeptide)。

1.2.4. 基因突变的分子基础

Watson 和 Crick 关于 DNA 的结构和复制的模型牢固确立后，这样就很清楚，基因突变是由于 DNA 分子上核苷酸顺序的改变，随之基因作用改变，最后导致个体表型的改变。我们现在认识到，基因突变至少有两种方式，可以改变基因的信息内容。

• 碱基替换 (base substitution) 一个碱基对被另一不同碱基对代替(在这儿，碱基的替换实际上是指核苷酸的替换，因为核苷酸的不同，就是在于碱基的不同)。

• 移码突变 (frameshift mutation) 增加或减少一个或几个碱基对。

可以引起基因突变的理化因素很多。不过在诱变机理方面了解比较清楚的还是化学诱变剂。已知有诱变作用的化学品的种类很多，而且还不断增加。我们现在以几类不同的化学物质为例，分别说明碱基替换和移码突变的两种基因突变方式。

1.2.4.1. 碱基类似物的诱发突变 一种化合物的分子结构很象天然化合物，所以在某个重要化学反应中取代了天然化合物。碱基类似物 (base analogues) 在这类化合物中是最早受到注意的，因为其中少数可以在 DNA 复制中代替这种或那种天然碱基，引起配对错误，从而由一碱基对代替另一不同碱基对。

例如 5-溴尿嘧啶 (5-bromouracil, BU) 是一种碱基类似物，它跟胸腺嘧啶有类似的结构。把 E. coli 培养在含有 5-溴尿嘧啶的培养液中，菌体里一部分 DNA 中的胸腺嘧啶便为 5-溴尿嘧啶所取代。一般，DNA 中含有的 5-溴尿嘧啶愈多，则群体中发生突变的细菌也愈多，而且已经发生了突变的细菌，以后在不含溴化物的培养液中多次培养，仍旧保持突变的性状。那末怎样解释这些现象呢？

我们知道，在正常的 DNA 分子中，胸腺嘧啶和腺嘌呤处在相对的位置上。5-溴尿嘧啶象所有天然碱基一样，能从一种结构转变为另一种结构。通常 5-溴尿嘧啶(BU)在 DNA 分子中以酮式状态存在，这时它和胸腺嘧啶一样，也能与腺嘌呤配对；但受 5-位上的溴

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

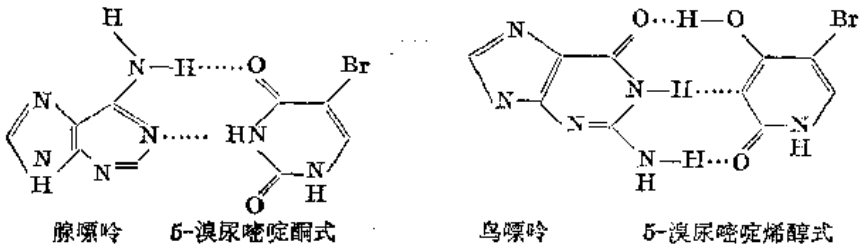


图 1-60 5-溴尿嘧啶以酮式存在时，与腺嘌呤配对，但以烯醇式存在时，则与鸟嘌呤配对

的影响，5-溴尿嘧啶有时以烯醇式状态存在于 DNA 中，当 DNA 复制到这个碱基时，在它的相对位置上便将出现一个鸟嘌呤（图 1-60）。而在下一次 DNA 复制时，鸟嘌呤又按一般情况跟胞嘧啶配对，这样原来的 A-T 碱基对就转变为 G-C 碱基对（图 1-61）。

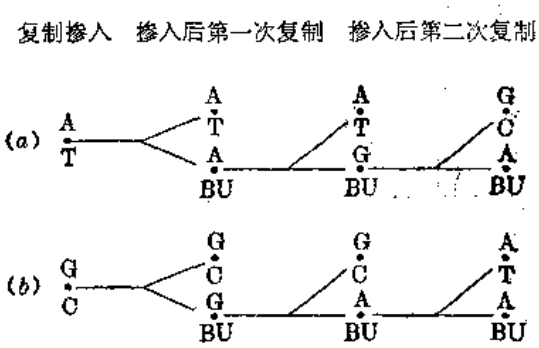


图 1-61 5-溴尿嘧啶(BU)诱发突变的机理

(a) 诱发 A-T 转换为 G-C：复制时，碱基类似物的常见异构体酮式，代替天然碱基（胸腺嘧啶）掺入 DNA。掺入后第一次复制时，这类似物有时以烯酮式存在，跟一不同的天然碱基(鸟嘌呤)配对，从而在下一次复制时，导致碱基对的替换(复制误差，error of replication)。(b)诱发 G-C 转换为 A-T：复制时，出现配对错误，碱基类似物的烯有异构体(烯醇)掺入 DNA。在掺入后第一次复制时，类似物又回复酮式结构，这时配对正常，从而导致下一次复制时出现碱基对替换（掺入误差，error of incorporation）

因为 BU 的烯醇式可以跟鸟嘌呤配对，所以它有时掺入到 DNA 取代胞嘧啶的位置，也可引起碱基对的改变，由 G-C 碱基对改变为 A-T 碱基对。这过程完全是上述过程的回复。因为 BU 的烯醇式是比较不常有的异构体，所以由 G-C 变为 A-T 要比 A-T 变为 G-C 少得多。尽管这样，由 BU 诱发的突变也可由它来回复。

碱基替换时，嘌呤由嘌呤代替，嘧啶由嘧啶代替，叫做转换(transition)，而嘌呤为嘧啶代替，嘧啶为嘌呤代替，叫做颠换(transversion)（图 1-62），5-溴尿嘧啶引起的碱基替换是转换。

另一碱基类似物——2-氨基嘌呤(2-aminopurine)，对 T_4 和 E. coli 等也是诱变剂，它的诱变作用也是引起碱基对的转换。

1.2.4.2. 改变 DNA 化学结构的诱变剂

碱基类似物是诱变剂，因为它们取代复制中 DNA 的一个正常碱基；其它诱变剂，如亚硝酸，烷化剂(alkylating agents)，它们的作用是改变核酸中的核苷酸化学组成，所以它们的作用跟 DNA 的复制无关。

1) 亚硝酸(HNO_2)：这是一种很有效的诱变剂，已知可以引起很多生物的突变，如烟草花叶病病毒，T_2，T_4，E. coli 等。

已知亚硝酸有氧化脱氨作用，它使腺嘌呤(A)脱去氨基，成为次黄嘌呤(H)，使胞嘧啶(C)脱去氨基，成为尿嘧啶(U)（图 1-63），使鸟嘌呤脱去氨基，成为黄嘌呤。脱氨后生成的次黄嘌呤跟胞嘧啶配对，脱氨后生成的尿嘧啶跟腺嘌呤配对。在下一次 DNA 复制时，胞嘧啶(C)又按一般情况跟鸟嘌呤(G)配对，腺嘌呤(A)也按通常情况跟胸腺嘧啶(T)配对，这样就由原来的 A-T 转换为 G-C，由原来的 G-C 转换为 A-T，使 DNA 分子中核苷酸排列次序发生变化。但脱氨后生成的黄嘌呤不能跟其它任何碱基配对，所以这种改变可能对细胞是致死的。

用亚硝酸处理大肠杆菌的碱性磷酸酶缺陷株，得到能够产生这种酶的回复株。分析回复株所产生的碱性磷酸酶的氨基酸顺序，并

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

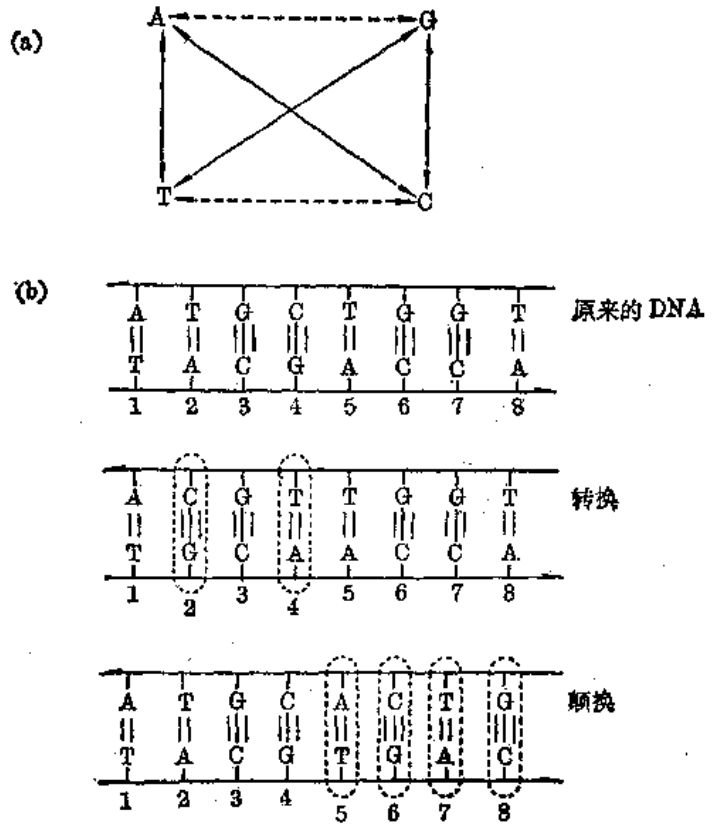


图 1-62 碱基替换的几种可能形式

(a)碱基的转换(虚线)和颠换(实线)。(b)DNA 双链一段中,碱基对替换的例子

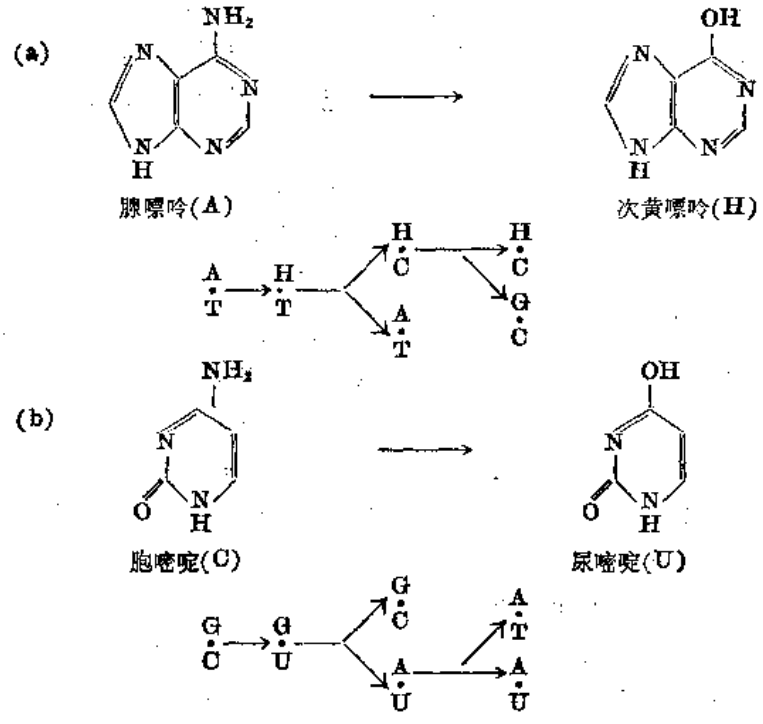


图 1-63 亚硝酸(NA)对嘌呤和嘧啶的作用

(a) NA 使腺嘌呤(A)脱去氨基,成为次黄嘌呤(H),这改变与复制无关。脱氨后生成的次黄嘌呤跟胞嘧啶配对,最后使 A-T 转换为 G-C。(b) NA 使胞嘧啶(C)脱去氨基,成为尿嘧啶(U),这改变与复制无关。脱氨后形成的尿嘧啶跟腺嘌呤配对,最后使 G-C 转换为 A-T

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

参照遗传密码，知道亚硝酸使这个缺陷型回复为原养型的作用，主要是由于 A-T 转换为 G-C。

已知亚硝酸可以引起 T_4 和 E. Coli 的缺失，以及酵母菌的移码突变。关于移码突变留到下面再谈。

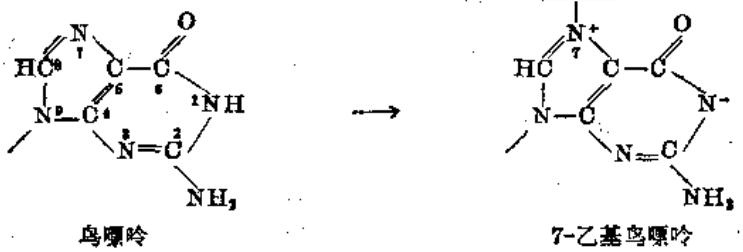
2）烷化剂：烷化剂对很多生物有诱变作用，这些生物包括噬菌体、细菌、链孢霉、蚕豆和果蝇等。烷化剂包括的种类很多，其中有最早发现的化学诱变剂——芥子气，还有在工业上广泛应用的硫酸二乙酯(ethyl ethane sulfonate)、亚硝基胍（*N*-methyl-*N*-nitro-*N*-nitrosoquanidine）等。烷化剂诱发突变的机理目前还不十分清楚，它可能通过几种不同途径，引起突变：(1)给鸟嘌呤添加甲基或乙基，使它的作用象腺嘌呤，所以可跟胸腺嘧啶配对，产生配对误差(图 1-64)，(2)使鸟嘌呤烷化，烷化的鸟嘌呤脱掉，造成脱嘌呤作用(depurination)，在 DNA 链上留下一个缺口，影响 DNA 的复制，或使核苷酸顺序缩短，引起移码突变，(3)同一 DNA 分子或不同 DNA 分子间的两链间形成交键（cross-linkage），使一个或几个核苷酸丢失或切除。

烷化剂是重要的，因为它们在工业上广泛地应用，造成了环境污染。很多烷化剂不仅是有毒的，而且可以诱变和致癌，所以不小心散逸出去，会对使用者和附近群众造成危害，这是应该多多注意的。

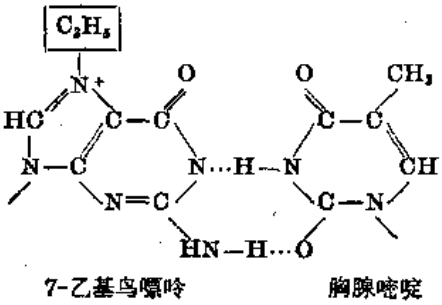
1.2.4.3. 结合到 DNA 分子上的化合物

吖啶类是很重要的一类诱变剂，因为这类药物能使在细胞内生长中的病毒出现移码突变。所谓移码突变，就是使 DNA 分子中核苷酸对增减一个或几个，而不是三个，所引起的密码编组的移动。例如一个正常基因的密码编组是……UUU，AAA，UUU，……，当增加一个A时，就使编码顺序改变，成为……

(a) 鸟嘌呤的烷化



(b) 7-乙基鸟嘌呤与胸腺嘧啶配对



(c) 配对行为改变，出现碱基替换

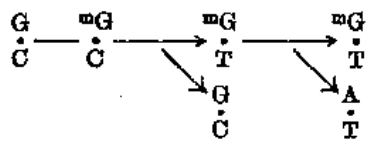


图 1-64 鸟嘌呤用烷化剂硫酸二乙酯处理后，配对行为改变，出现转换，由 G-C 变为 A-T

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

酪 丝 脯 苏 谷
……UAC AGU CCU ACA GAA……正常密码子顺序
酪 精 丝 酪 精
……UAC AGA UCC UAC AGA A……第二个密码子插入一个碱基
无义 缬 亮 谷酰
……UAA GUC CUA CAG AA……第一个密码子缺失一个碱基

图 1-65 编码顺序改变的示意图

AUU, UAA, AUU, U……，这样就要引起基因突变。相反的，失去一个核苷酸对，将引起同样的遗传后果(图 1-65)。

吖啶类诱发突变的一个重要特征是，吖啶类化合物所诱发的突变型能用吖啶类来使之回复，但不能由碱基类似物使之回复。这里因为吖啶类引起移码突变是通过增加(+)或减少(-)一个或几个碱基对，所以由增加一个碱基对的突变型可由邻近一个碱基对的缺失而使遗传密码又回复原来读法，出现回复突变，这自然不能由碱基对替换来达成的。

吖啶类(例如原黄素 proflavin、吖黄素 acriflavin 和吖啶黄 acridine yellow)是较为扁平的分子，能够结合到 DNA，插入邻近碱基对间，使它们分开。吖啶类的诱变作用跟遗传重组有关，并且认为插入的吖啶分子，使 DNA 双链歪斜，导致遗传交换时排列出现参差，结果出现不等交换，产生的两个重组分子，一个碱基对太多，一个碱基对太少(图 1-66)。

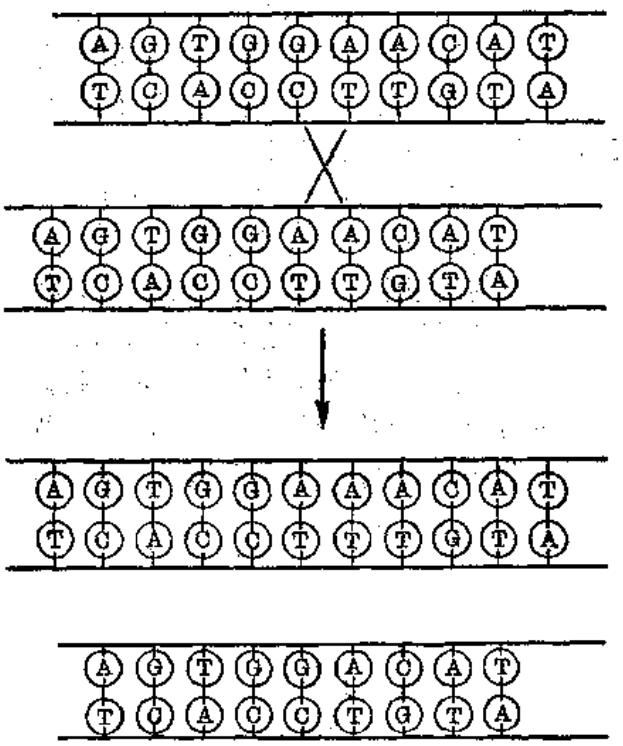


图 1-66 吖啶诱变机理的说明
一般认为，吖啶分子插入邻接的两碱基对间，使 DNA 分子歪斜，因而在遗传重组时，排列参差。交换发生在非同源碱基对间，形成的重组分子，碱基对或者太多，或者太少，这叫做不等交换

1.2.4.4. 基因突变与氨基酸顺序 上面已讲过，蛋白质合成时，双链 DNA 上的遗传信息(核苷酸顺序，有时单称碱基顺序)先传递给单链 mRNA，然后以 mRNA 为模板，合成多肽。mRNA 上的核苷酸以三个为一组，作为一个密码子，被一个特定的 tRNA 分子所认出，并由它把正确的氨基酸接到延伸中的多肽链上。所以 DNA 分子的核苷酸顺序的改变，不论是起因于碱基替换，还是起因于移码突变，都有可能使由那个基因决定的多肽的氨基酸顺序发生改变。

核苷酸顺序的改变起因于碱基替换时，由于改变后对多肽中氨基酸顺序的影响的不同，可以是同义的，可以是错义的，也可以是无义的。同义突变(same sense mutation)一般不易认出，虽然 DNA 组成变了，某一密码子不同了，但在多肽链中仍插入同一氨基酸。例如天冬氨酸由三联体 GAU 或GAC 编码，DNA 中一个碱基对的替换，使 mRNA 密码子由 GAU 变为 GAC，仍不能认出，因为密码子 GAU 和 GAC 都为携带天冬氨酸的 tRNA 分子所认出，这种氨基酸将按没有发生过碱基替换时一样，插入到野生型和同义

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

突变型的多肽链中的相应位置上(1-67b)。错义突变(missense mutation)时，DNA 中碱基对替换，使 mRNA 的某一密码子改变，由它所编码的氨基酸不同。那就是说，改变了的密码子为完全不同的另一 tRNA 所认出。例如 DNA 中碱基对 A-T 被 G-C 代替，使 mRNA 中编码色氨酸的三联体 UGG 改变为 GGG，而 GGG 是甘氨酸的密码子，因而被带有甘氨酸的 tRNA 所认出，这样就出现错义突变。因为多肽链中氨基酸顺序决定它的二级、三级和四级结构，很多错义突变（不过决不是全部）造成蛋白质的部分或完全失活，从而表现出突变性状来（图 1-67b)。

碱基替换改变了 mRNA 上的一个密码子，成为三个密码子 UAG、UAA 和 UGA 的一个时，这样就出现无义突变 (nonsense mutation)。如无义突变出现在基因中间，转译进行到无义密码子肽链的延长停止，只能产生没有活性的多肽片段（图 1-67c)。

核苷酸顺序的改变起因于移码突变时，DNA 分子中添加或减少一个（或几个）碱基对，它们的效应是使密码编组改变，从添加或减少一个碱基对的那个密码子开始，一直到信息的末尾都出现误读，产生的多肽可能会有错乱的氨基酸顺序；或者在误读中出现无义密码子，多肽延伸提早停止，只形成无活性的多肽片段(图 1-67d)。这些突变自然会使合成的酶或蛋白质的活性降低，或完全失活，结果突变体不能存在，或显示出突变性状来。

碱基变化和蛋白质的氨基酸顺序的关系，在血红蛋白例子中更为突出，这将在第二章血红蛋白分子病中详细讨论。

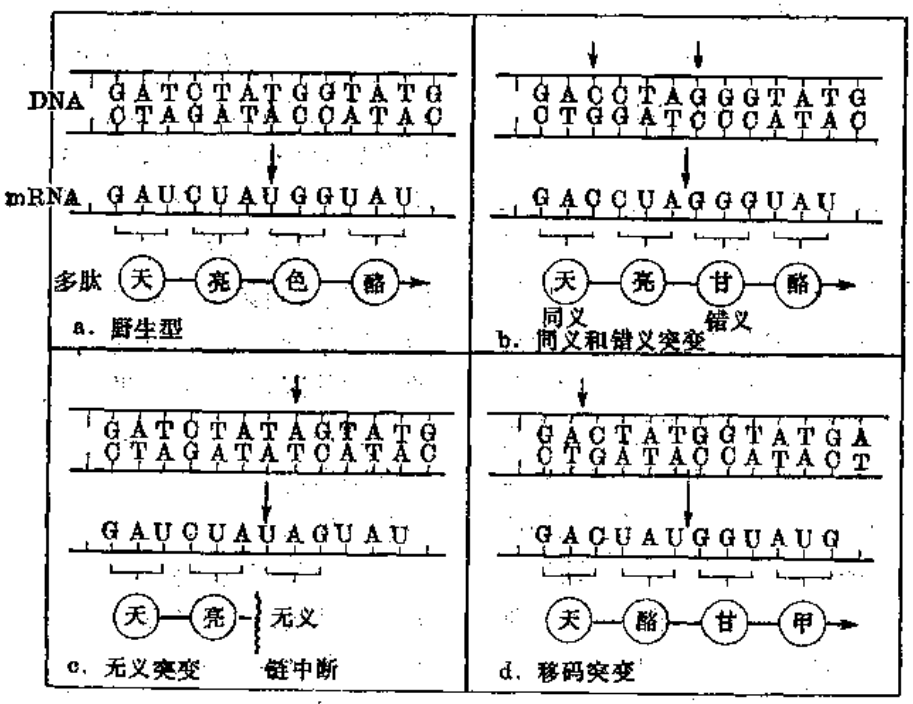


图 1-67 基因突变

a. 野生型基因和相应的 mRNA 的一小段核苷酸顺序，以及被这一小段所决定的多肽的氨基酸顺序。 b. 天冬氨酸密码子发生一个同义突变，色氨基密码子出现一个错义突变。 c. 色氨酸密码子发生一个无义突变。 d. 天冬氨酸密码子发生一个移码突变。注意：mRNA 密码子必须从一固定起始点认读，否则由于起始点不同，可以读成 GAU,CUA,……，或 AUC,UAU,……，或 UCU,AUG……。 DNA 链上的小箭头指出突变发生的地方

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

1.2.5. 酶和蛋白质合成的遗传调节

一个个体的遗传组成不仅决定他能合成的所有不同的酶和蛋白质的一级结构，而且也有关于它们合成速率的调节，不过在高等生物中，这种调节机制在很多方面还不很清楚。

有些问题可用考虑血红蛋白的合成来说明。血红蛋白在某些红细胞生成细胞(erythropoietic cells)中相当大量地形成，可是身体中很多其它类型的细胞并不见有什么合成。可是我们假定，身体中所有细胞都有同样的整套基因，所以我们一定要问，为什么某些细胞的血红蛋白基因起作用，而在其它细胞中它们的作用被抑制呢？甚而在能合成血红蛋白的细胞中，也相差悬殊。它们应该都有β基因、γ基因和δ基因，可是在胎儿期，γ链合成速率大大地超过β链，而在成人期，β链合成占优势，而γ链的合成极为微量，还有δ链只在成人中合成，速率只有β链的1/40。这在分子病一章中还要详细讨论。

有关酶的分布也提出同样的问题。某些酶在个体的大多数组织中都可找到，而且酶的结构看来也一样。可是另一些酶比较局限。在某些场合，某一特定酶的活性只限于一种或有限数目的组织中。自然还有很多例子，某一种酶分布很广，可是在不同组织中，形成的速率很不相同。所有这些可能也不太奇怪，因为这事实上是用另一种方法描述高等生物的组织分化。各种细胞显示出酶和蛋白质合成的一个特有型式，但他们并不制造它们能够合成的全部酶和蛋白质。因为一般认为一个个体中的所有有核细胞除了配子以外，都有同样的一套基因，所以人们必须假定，在任何一个细胞中，相当比例的基因是一直处于抑制状态的。

已知有些生理因子，如雌激素和雄激素可影响某些组织的基因作用，但它们的分子基础还了解得不多，可能是改变mRNA的转录速率。很多外界因子，其中包括某些药物，可以影响某些特定酶的活性，但在这方面还有待于深入研究。关于基因作用的遗传调节，讨论得最多的是操纵子学说，我们预备在下面谈一谈，还有关于蛋白质合成的速率调节问题也想介绍一下。

1.2.5.1. 调节基因的概念　因为不是所有基因在细胞中都起作用的，所以一定有一种机制，抑制某些基因的活性，启动另一些基因的作用。究竟怎样能够做到这一点，最初是在微生物遗传中了解到的。那就是Jacob和Monod[32]的操纵子学说(the operon theory)。

Jacob和Monod[32]在研究影响大肠杆菌中某些诱导酶的合成中，首先提出这个学说。这些作者提议，根据基因在决定蛋白质合成中的不同作用，通常可以分为两大类：①结构基因(stuctural gene)，它们决定蛋白质的氨基酸顺序；②调节基因(regulator gene)，它们控制某一细胞的内环境下合成特定蛋白质的速率。他们又认为，决定代谢机能有关的蛋白质氨基酸顺序的若干结构基因常常位于染色体的邻接位置上。这些基因是否在机能上有活性(就是形成mRNA)，或者被抑制(就是不形成mRNA)，由位于邻接于结构基因一端的，叫做操纵基因(operater)的状态而定。在单一操纵基因控制下的这样一群邻接的结构基因，称之为操纵子(operon)。以后又认识到，在形成mRNA时，RNA多聚酶先结合到启动基因(promoter)，启动基因位于调节基因与操纵基因之间。RNA多聚酶结合到启动基因后，相连的若干结构基因就作为一个转录单位，形成mRNA。这个学说认为，调节基因的产物——阻遏物(repressor)控制操纵基因的状态，从而影响邻近的结构基因的活性。

举个例来说，大肠杆菌能利用乳糖作为唯一碳源，乳糖能够进入细菌细胞，并能分解为半乳糖和葡萄糖。能够执行这些功能的酶是由乳糖操纵子(lactose operon)中的三个结构

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

基因决定的。这三个结构基因是：lac Z 决定半乳糖苷酶（galactosidase），催化乳糖水解为葡萄糖和半乳糖；lac Y决定半乳糖苷透膜酶(galactoside permease)，是一种膜结合蛋白质(membrane-bound protein)，促进乳糖进入细胞，加速乳糖的利用率；还有一个是lacA，产生乙酰转移酶(transacetylase)，这蛋白质对乳糖代谢似乎并不必需，它的功能不清楚。

一般大肠杆菌虽然能利用乳糖，但不是任何时候都产生这三种酶的，它们只在培养基中有乳糖存在时才产生这三种酶。因为要有诱导物——乳糖存在时，才产生这三种酶，所以这些酶就被称为诱导酶。那末怎样能做到这一点呢？这是因为有乳糖存在时，在调节基因的作用下，产生一种阻遏物，阻遏物便和结构基因紧密连接的操纵基因发生作用，干扰 RNA 多聚酶与启动基因的结合，从而结构基因形成 mRNA 的转录过程停止进行，使乳糖代谢所必需的这三种酶停止合成（图 1-68a）。

培养基中有乳糖存在时，乳糖进入细菌细胞。乳糖进入细胞后，作为诱导物(inducer)与阻遏物结合，使阻遏物的构形改变，失去原有作用，操纵基因开放，RNA 多聚酶结合到启动基因上，结构基因产生 mRNA 的转录过程和蛋白质合成正常地进行（图 1-68b），所产生的三种酶于是作用在乳糖上。乳糖被分解后，阻遏物又发生作用，酶的产生便又停止进行，这便是酶的产生的调节过程。

操纵子学说很好地说明了若干细菌系统中所观察到的事实，要说明其它基因调节的例子，可能要修改操纵子学说，或者需要提出完全不同的学说。在人类中曾广泛地寻找基因调节的例子，可是不很成功。但是象我们上面所指出那样，人体细胞分化中基因的开放

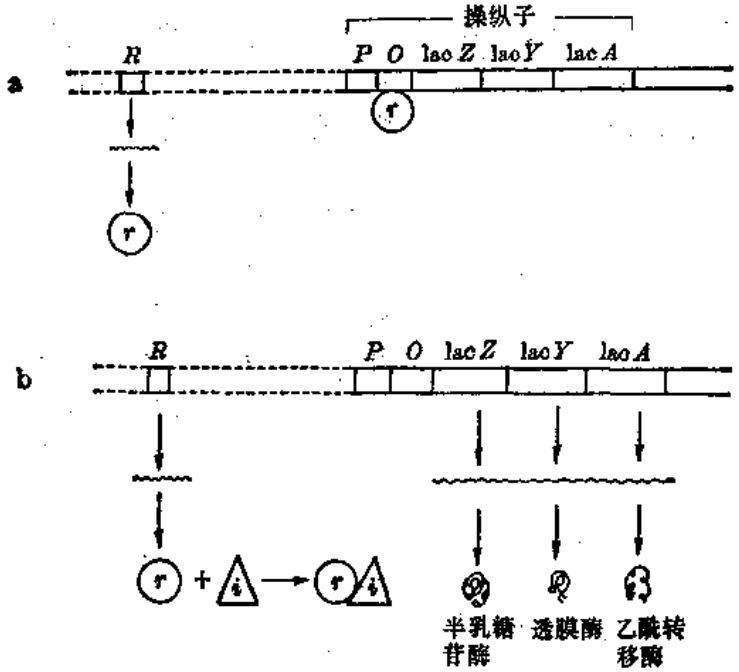


图 1-68 乳糖操纵子和它的调节基因。操纵基因(O)，启动基因(P)和邻接的三个结构基因(lac Z, lac Y, lac A) 在一起，构成一个乳糖操纵子。调节基因(R)不相连接

a，诱导物(i)不存在时，调节基因产生的阻遏物(r)跟操纵基因结合，RNA 多聚酶与启动基因的结合受到干扰，结构基因停止转录。b，诱导物 (i)存在时，诱导物跟阻遏物 (r)结合，操纵基因开放，RNA 多聚酶结合到启动基因上，三个结构基因作为一个单位转录，乳糖代谢所需要的三种酶合成

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

和关闭是普遍的现象，人的基因肯定也以这种或哪种方式调节的。

1.2.5.2.蛋白质合成的结构速率控制 遗传密码是高度兼并的(degeneracy)，很多氨基酸由一个以上密码子决定；而运载氨基酸的RNA也是多余的(redundency)，一个氨基酸密码子往往由两种或两种以上具有同一反密码子的 tRNA 所认出。因为这些关系，如果所有密码子都以同等速度转译，那是难以想象的。某些密码子可能需要较少的 tRNA 种类，有一些 tRNA 纯然由于物理或化学原因，进入核糖体复合物(ribosomal complex)可能不那么快。这种转译速率的可能变化，促使 Itano[23,24]提出这样的看法，认为蛋白质合成的速率一部分是由于 mRNA 的密码子结构决定的，这有时自然会反映在蛋白质的结构上。因为密码的兼并，几个密码子将为同一氨基酸编码，但这些密码子以不同速率转译。他又进一步假设，进化上有利于以适当速率转译的密码子顺序，那就是说，转译不太快，也不太慢，从而基因结构本身可能在蛋白质合成的控制上是一个重要的因素。

支持这种结构速率假说(structure-rate hypothesis)的主要证据来自血红蛋白异常。已知有很多异常血红蛋白，除了少数例外，异常血红蛋白的合成速率比正常血红蛋白低。例如对高铁血红蛋白(HbM Shanghai)基因是杂合体的人，大约有 1/3 的 HbM 和 2/3的 HbA。因为一般认为这两基因的差异是限于一个单一的核苷酸，所以很难用从 DNA 转录mRNA 的速率不同来说明。而且也没有证据证明，HbM 比 HbA 破坏得快一些。所以可以这样说，HbM 的合成速率只有 HbA 的一半。

血红蛋白合成速率对密码子结构的可能敏感性不一定能应用到其它蛋白质。血红蛋白是在一种已经分化了的细胞中以高速度合成的，细胞中所有原材料基本上都移用在一种蛋白质上，在原材料消竭之前，在不可补偿的合成机构破坏之前，以高速度转译，可能是有很大好处的。在具有仍在起作用的核的细胞中，某一蛋白质只不过是很多产品中之一，mRNA 结构的微小差异可能没有那么明显的影响。在这种情况下，mRNA 的稳定性，合成过程中各成分的保存时间的长短就起着一定的影响。mRNA 跟核糖体形成复合物后，可能比游离 RNA 对核酸酶的抵抗力大些，所以核糖体沿 mRNA 的运行速度的变化可能导致 mRNA 破坏速度的变化，使某一 mRNA 分子在破坏以前转译的次数不同。

除了血红蛋白以外，其它遗传变异对合成速率的影响，还知道的很少。异常蛋白质的合成速率大部分跟正常蛋白质相类似。但葡萄糖-6-磷酸脱氢酶变异体G6PD Hektoen 是一个值得注意的例外。G6PD 是由X连锁基因决定的，有关已糖-磷酸代谢的一种酶，这酶有缺陷或活力低时，服用抗疟药和磺胺类药物时，有时会出现急性溶血现象。经过研究，知道这种溶血症状仅仅间接地跟 G6PD 缺失有关，而直接是由于不能把辅酶 II 还原为还原型辅酶 II 造成的。因为还原型辅酶 II 在维持细胞内还原型谷胱甘肽的浓度上是重要的，而只有当还原型谷胱甘肽有一定分量时才能保持红细胞膜的完整性。蚕豆病也由于 G6PD 的缺失，G6PD 有缺失的人进食蚕豆之后，出现急性溶血现象[26]。变异体 G6PD Hektoen 的水平几乎是常见的 G6PD 的四倍[26]，这种变异体跟常见的 G6PD 只有一个氨基酸的不同，在多肽链内部，组氨酸被酪氨酸代替了。在这个例子中，正常的组氨酸密码子可能是一个速率限制因素。如果这个说法是正确的，那末这个基因的其它密码子的改变对合成净速率的影响可能相对地说要小些，因为其它的 G6PD 变异体还没有发现这种情况的。

结构速率假说解释了某一基因产物的产生有一特定的速率，这并不能说明基因的开放

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

和关闭。这也不能说明在蛋白质合成中内外环境的影响，所以调节基因学说和结构速率假说只是说明基因作用调节的两个方面而已。

1.3. 遗传与环境在病因中的作用

我们现在探讨一下遗传与环境的关系，作为本章的小结。

一个个体的特征不仅有赖于他所具有的基因，从而有赖于他所能制造的酶和蛋白质，而且也有赖于环境，或者更正确地讲，有赖于他所发育和生活的一系列环境条件。先天和后天的相互关系往往是复杂的，而且难以了解。可是我们都或多或少地认识到，在我们已简略谈到的或将要详细说明的各种代谢病中，遗传与环境都有它们的份儿，现在选出几种代谢病（表 1-9），这些代谢病在酶方面的遗传异常的主要性质已经清楚，而影响它的表现的环境条件也已或多或少地了解，所以我们可以看一看先天与后天在代谢病病因中所起的作用。

表 1-9 遗传控制的酶缺失和环境因子在不同代谢病病因中的作用

病 名	酶 缺 失	环境因子
苯酮尿症	苯丙氨酸羟化酶	食物蛋白质中的苯丙氨酸
半乳糖血症	半乳糖-1-磷酸尿苷转移酶	奶中的乳糖
蚕豆病	葡萄糖-6-磷酸脱氢酶	蚕豆
坏血病	古洛糖酸内酯氧化酶	维生素 C 缺乏

考虑上表中的一些代谢病。苯酮尿症婴儿缺少苯丙氨酸羟化酶，因为他们由遗传从双亲各得到一个形成这种酶所必需的基因的突变形。结果他们不能代谢苯丙氨酸，因为苯丙氨酸是他们食物中必需的蛋白质成分，所以除非喂以苯丙氨酸限量的饮食，他们将成为智力迟钝的儿童。同样的，半乳糖血症婴儿缺少半乳糖-1-磷酸尿苷转移酶（galactose-1-phosphate uridyl transferase），这是代谢半乳糖所必需的。乳糖是奶中的主要碳水化合物成分，所以在一般情况下，新生儿大量摄入乳糖。乳糖分解后产生半乳糖，半乳糖血症婴儿缺失转移酶，不能代谢半乳糖，临床症状是严重的。然而如喂以没有半乳糖的饮食，病情急剧改善。如果还没有出现不可逆的损害，儿童可正常地发育。

这样在某一意义上，我们可以把苯酮尿症和半乳糖血症看作是这些婴儿的异常基因型而不能适应正常食物蛋白质中的苯丙氨酸和奶中的乳糖。如果他们的环境适当改变，酶缺陷的不良效应就可防止。这些个体仍然缺乏特定的酶，但在他们的新环境中，这并不能使他们有所损害。尽管他们在素质上是不足的，但在临床上不受影响。

蚕豆病提供了另一个清楚例子，说明在发病原因上环境因子和遗传因子的相互作用方式。在蚕豆上市的季节里，有些人进食了多量蚕豆，出现溶血性贫血的严重症状[35]。然而并不是所有吃蚕豆的人都生这病。已知发蚕豆病的人缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶，而这种缺失是由 X 染色体上的一个突变基因决定的。所以一个人要发蚕豆病，一定要有这基因，而且进食蚕豆，可见遗传因子和环境因子在发病上都是必不可少的。

就我们所知，所有的人，还有其他灵长类，都不能合成 L-蒜草酸（维生素 C），所以如因某种情况，他们的饮食中缺乏这种物质，他们就会出现坏血病。很多其它哺乳动物就不是这样，即使食料中没有蒜草酸，它们也可以过去，因为它们可以从 D-葡萄糖通过下列反应顺序合成 L-蒜草酸：

D-葡萄糖⟶D-葡萄糖醛酸内酯（D-glucuronolactone）⟶
L-古洛糖酸内酯（L-gulonolactone）⟶L-蒜草酸

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

显而易见的，在人和其他灵长类中，能够把L-古洛糖酸内酯转变为L-抗坏血酸的酶活性大概已在进化过程中丧失，所以有充分理由认为坏血病是由不利环境引起的一种病，也就是由于饮食中缺乏维生素C引起的，可是这也可以认为是一种先天性代谢缺陷。

我们会毫不犹豫地把苯酮尿症和半乳糖血症归入遗传性疾病，因为如果没有特定治疗，具有相应基因型的婴儿都要显示临床症状。同样地，我们把坏血病作为一种环境引起的疾病，因为就我们所知，食料中缺少维生素C的人都要患这种病。可是很清楚的，在每一例子中，遗传因子与环境都有关系。事实上如遗传决定的素质（predisposition）不常见，而环境因子是普遍的，象苯酮尿症和半乳糖血症那样，就说这病是遗传的。如遗传决定的素质是遍及全体的，或基本上这样，而特定的环境条件较为少见，象生坏血病那样，我们把这病归致于环境原因。

有很多情况在这两个极端之间，不论是遗传因子还是环境因子都不是普遍存在的，那是不足为奇的。在这种情况下，只有一部分人有患这种病的素质，只有一部分人受到特定环境条件的影响，蚕豆病显然是属于这一类的。

通过这样一些说明，可使我们形成这样的一种概念：每一病理变化，既和环境分不开，也和遗传有关。不过对于不同的病理现象，环境和遗传的重要性有所不同而已。我们研究了代谢病的遗传方式，致病基因作用的分子基础，已经或多或少地知道了遗传与环境在发病过程中的相互影响情况以后，如能通过遗传工程的方式校正突变基因，那自然很好；但是因为每一种代谢病都跟环境有关，所以在分子基础上弄明白遗传与环境在病因中的作用后，应该都可用改善或改变环境因子的方法来加以防止的。

参考文献

[1] Garrod, AE: Inborn Errors of Metabolism. Oxford Univ. Press, 1909 (见[21])

[2] Sutton, WS: The chromosome in heredity, Biol. Bull. 4:24, 1903

[3] 刘祖洞，项维：人类细胞遗传学的进展，科学通报，(12): 26, 1962

[4] 曾溢滔：异常血红蛋白生化遗传学的研究，中国科学，4: 419, 1975

[5] 吴文彦，黄淑帧，宋杰，曾溢滔，谈涌布，刘祖洞：两种新型的血红蛋白M，科学通报，(5): 443, 1965

[6] Li, CC and Mantel, N: A simple method of estimation of segregation ratio under complete ascertainment, Amer. J. Human Genet., 20: 61, 1968

[7] 柴建华，刘祖洞：苯丙酮尿症的遗传学研究，复旦大学学报，9(2): 163, 1964

[8] Sutton, HE: An Introduction to Human Genetics, 2nd ed, Holt, Rinehart and Winston, London, 1975

[9] Stern, C: Principles of Human Genetics, 3rd ed, Freeman, San Francisco, 1973

[10] Hershey and Chase: Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage, J. Gen. Physiol., 36: 39, 1952

[11] Fraenkel-Courat, H and Singer, B: Virus reconstitution of protein and nucleic acid from different strains, Biochem. et Biophys. Acta, 24: 540, 1957(见[27])

[12] Griffiths, F: The significance of pneumococcal types, J. Hygiene, 27: 113, 1928

[13] Avery, DT Mac Leod and Mc Carty, M: Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types, Induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III, J. Exp. Med. 79: 137, 1944 (见[27])

[14] Strickberger, NW: Genetics, 2nd ed, MacMillan, New York, 1976

[15] Chargaff, E: Chemical specificity of nucleic acids and mechanism of their enzymatic degradation, Experimentia, 6: 201, 1950 (见[27])

[16] Kornberg, A: Biologic synthesis of desoxyribonucleic acid, science 131: 1503, 1960

[17] Meselson, M and Stahl, FW: The replication of DNA in Escherichia coli, Proc. Nat. Acad. Sci., 44: 671, 1958 (见[27])

[18] Taylor, JH: The structuse and replication of chromosomes in genetic organization, Vol. 1, Ed. by E.W. Caspari and A.W. Ravin, Academic Press, New York, 1959, pp. 163~221

[19] Cairns, J: The bacterial chromosome and its manner of replication as seen by autoradi-

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

ography, J. Molec. Biol., 6: 208, 1963
[20] Smith-Keary, PF: Genetic Structure and Function, Mac Millan, London, 1975
[21] Fiers, W: Chemical structure and biological activity of bacteriophage MS_2 RNA, in RNA Phages, Ed. by N. Zinder, Cold Spring Harbor Laboratory, 1975
[22] Jacob, F and Monod, J: Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins, J. Mol. Biol., 3: 318, 1961 (见 [27])
[23] Itano, HA: The human hemoglobins: their properties and genetic control. Advances in Protein Chemistry, 12: 215, 1957(见 [17])
[24] Itano, HA: The synthesis and structure of normal and abnormal hemoglobins. In Abnormal Hemoglobins in Africa, Ed. by J. H.P. Jonxis, Blackwell, Oxford, 1965(见[7])
[25] 杜传书：蚕豆病病因发病原理探讨，遗传学报，1(1): 92, 1974
[26] Harris, H: The Principles of Human Biochemical Genetics, 2nd ed., North-Holland, Amsterdam, 1975
[27] Taylor, JH(ed):Selected Papers in Molecular Genetics, Academic Press, New York, 1965

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

2 血红蛋白分子病

曾溢滔　黄淑帧

蛋白质是十分重要的生命物质，人体内的蛋白质估计有5～10万种，每一种蛋白质都有一定的分子结构，分布在身体的一定部位，执行一定的生理功能。我们知道，蛋白质结构和功能的这种特异性是受遗传物质决定的。因此，如果遗传物质发生变异，就会使由它控制的蛋白质分子产生异常或缺损，影响机体正常的生理功能而引起疾病。由于人体内遗传物质的缺陷导致蛋白质分子合成的异常而产生的疾病称为分子病（molecular disease）。

分子病的概念是Pauling等[1]于1949年提出的，他指出镰形细胞贫血症（sickle cell anemia）是由于红细胞内血红蛋白分子结构的异常而引起。按照Pauling的传统概念，分子病是指由于蛋白质分子结构的异常所致的疾病，但是人体内遗传物质的缺陷除了能引起蛋白质分子结构异常外，还会导致蛋白质合成的数量发生变化，例如使体内酶蛋白的合成减缺。严格说来，这后一类也是一种分子病；但为了与前者区别起见，通常把由于遗传物质缺陷导致酶蛋白合成数量变化而引起的疾病称为先天性代谢缺陷（inborn errors of metabolism）。其实在两者之间并没有严格的界线，例如，我们下面将要讨论到的一种血红蛋白分子病、地中海贫血症（thalassaemia）便是由于蛋白质合成数量上的异常；相反，有些酶的先天性代谢缺陷却又是酶蛋白分子结构异常的结果。这里，为了讨论问题的方便起见，我们在本章专门讨论血红蛋白分子病，第三章讨论血浆蛋白分子病，而先天性代谢缺陷则留待第4～6章讨论。

血红蛋白（Hb）是人体红细胞内的主要蛋白质，每个红细胞大约含有两亿八千万个血红蛋白分子。血红蛋白是一种呼吸载体，能把氧从肺输送到身体组织，在体内担负着重要的生理功能；血红蛋白是第一种纯化结晶的蛋白质，又是第一批正确地测量出分子量并弄清其分子结构的蛋白质；加上血红蛋白取材方便，对它的生物合成和遗传控制以及结构和功能等方面的研究有独特的优点，所以吸引着化学、物理和生物学（特别是生物化学和分子生物学）以及医学工作者的巨大兴趣。每年在世界主要期刊上发表的有关血红蛋白及血红蛋白分子病的研究论文达一千多篇，是近代分子生物学的一个十分活跃的领域。本章将要介绍和分子病有关的血红蛋白结构、功能，着重讨论血红蛋白病的分子遗传学和分子病理学的近代概念和主要成果，而对于血红蛋白病的症状和治疗等临床方面的问题，请参阅有关书籍。

2.1. 正常血红蛋白的结构

人体血红蛋白是一种球状的巨大分子，每个分子大约由一万个碳、氢、氮、氧、硫原子和四个铁原子构成，分子量66700，体积64×55×50 Å。

血红蛋白是一种色素蛋白，由珠蛋白和它的辅基，即血红素（heme）结合而成。血红素是一种铁卟啉化合物，呈扁平状，象块铁饼。它的结构式表示于图2-1。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

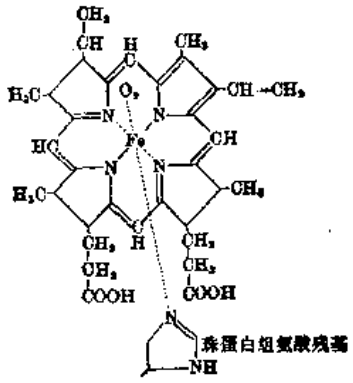


图 2-1 血红素结构式

从图 2-1 看出，铁原子在卟啉环中央，它具有六个配位数，其中两个共价键和两个配价键分别与四个吡咯环上的N连接；另两个配价键则与扁平状的血红素分子平面成直角，其中一端与球蛋白的组氨酸咪唑环上的N相连，另一端则与O_2、H_2O或其他配合基结合。

和血红素连接的珠蛋白是一种组蛋白，它和许多其他的蛋白质一样，是一种多链单位(multi-chain units)。每一个珠蛋白分子由四条肽链构成，每一条肽链和一个血红素结合，构成一个血红蛋白单体(monomer)或称为亚单位(subunit)(图 2-2)。因此每个血红蛋白分子便是由四个血红蛋白单体聚合成的四聚体(tetramer)(图 2-3)。

人体红细胞中正常的血红蛋白四聚体有三种：HbA、A_2和F。这些血红蛋白四聚体均由两对肽链构成，其中一对是α链(α_2)，另一对分别是β、δ和γ链。因此这三种血红蛋白可以用公式表示为 HbA：$\alpha_2\beta_2$，HbA_2：$\alpha_2\delta_2$和 HbF：$\alpha_2\gamma_2$。γ链有二种亚型，在第136位上的氨基酸有一种是甘氨酸，简称$^{G}\gamma$，另一种是丙氨酸，简称$^{A}\gamma$，因此构成的 HbF

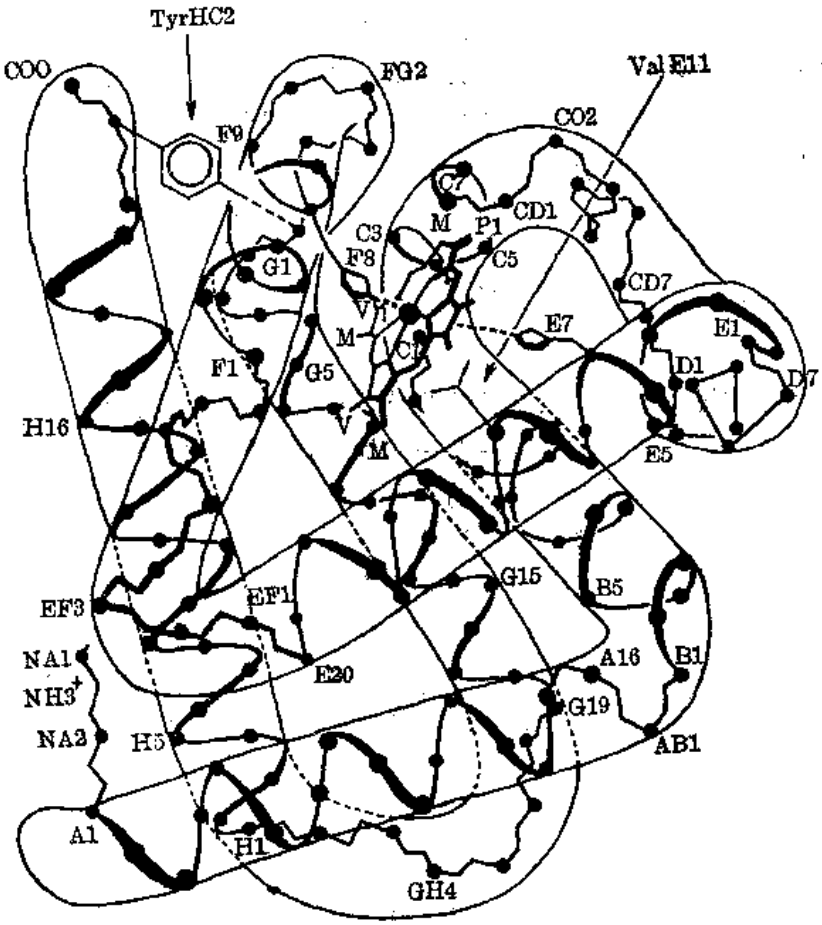


图 2-2A 血红蛋白单体的三度空间结构

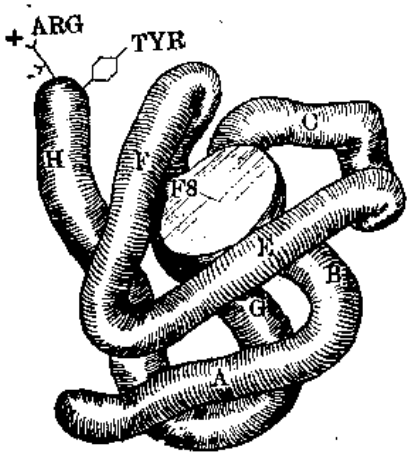


图 2-2B 血红蛋白单体(α链)的形状(表示和血红素结合的样子)

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

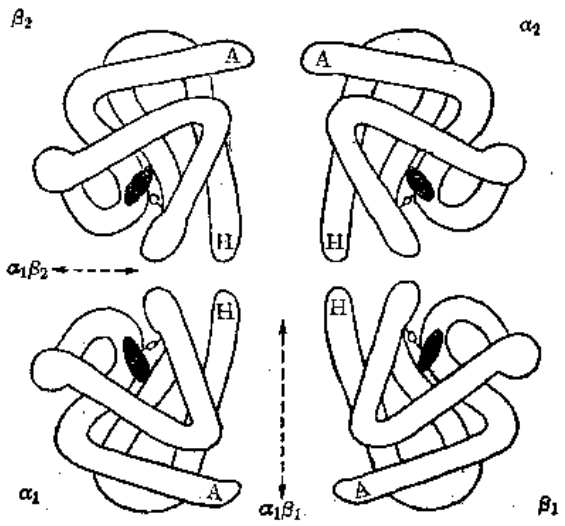


图 2-3 血红蛋白四聚体

也有二种，分别为 $\alpha_2^G\gamma_2$，$\alpha_2^A\gamma_2$。这些血红蛋白分子的结构，通过肽链的氨基酸组分分析和X射线衍射的研究，目前已能相当详细地描绘出来[2]。下面讨论血红蛋白的结构，在讨论以前先简单说明有关蛋白质结构的几个术语的涵义。

一级结构：指氨基酸在肽链上按严格一定的顺序排列。

二级结构：由于肽链上氨基酸的侧链相互吸引或排斥，使肽链按一定的方式旋曲成空间螺旋(α 螺旋)。

三级结构：螺旋的肽链进一步相互靠拢和折迭，构成一定的三维空间构型。

四级结构：几条折迭的多肽链按一定的空间关系聚合成完整的蛋白质分子。

2.1.1. 一级结构

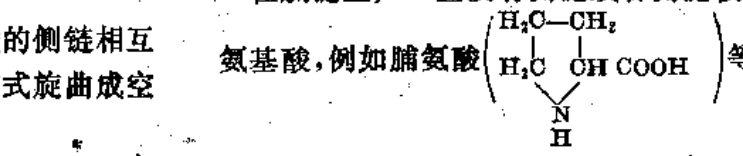
通过对血红蛋白肽链氨基酸组分的分析，已经查明了人体血红蛋白四种肽链的氨基酸排列顺序，表示于图 2-4 中[3]。

图 2-4 表明，α 链有 141 个氨基酸，其他链有 146 个氨基酸。当比较这些肽链的氨基酸顺序时，我们发现各肽链之间氨基酸的排列有许多相似之处。例如 α 链和 β 链有 60 对排列相同的氨基酸（占肽链氨基酸总数的 42%）；其他肽链之间这种相似更加明显，β 和 γ 链间有 109 对氨基酸相同(占 75%)，β 和 δ 链间有 136 对氨基酸相同(占 93%)。

构成血红蛋白肽链的氨基酸有极性的氨基酸 (polar amino acid) 和非极性的氨基酸 (non-polar amino acid)。所谓极性氨基酸是指侧链含有氨基或羧基，因而带正电荷或负电荷的亲水性氨基酸，如谷氨酸和赖氨酸；而非极性氨基酸的侧链是脂肪族或芳香族基团，仅由碳和氢原子组成，因此是电学性质上中性的疏水氨基酸，如亮氨酸和苯丙氨酸。从图 2-4 看出，这两类不同的氨基酸在肽链上的排列是一定的。这个问题下面还要讨论。

2.1.2. 二级结构

由于血红蛋白肽链上一系列极性和非极性氨基酸以及它们的侧链相互作用，使肽链以一定的方式卷曲成 α 螺旋。血红蛋白的 α 螺旋规律地以每 3.6 个氨基酸构成一个旋转，结果非极性的氨基酸总是绕到分子的内部，而极性的氨基酸则分布在外部。

在肽链上，一些没有侧链或者侧链极短的氨基酸，例如脯氨酸（  ）等，由于没有长的侧链，不能形成 α 螺旋，于是在这些氨基酸存在的地方，肽链就出现非螺旋段。血红蛋白的 α 和 β 肽链上共有 7 个这样的氨基酸，结果肽链形成 8 个相间的螺旋段，它们由短的非螺旋片段连接。按照从肽链氨基端到羧基端的顺序，我们可以分别称这些螺旋段为 A、B、……H 段，而把相连的非螺旋段相应地称为 AB、BC 等(图 2-2A，图 2-4)。

2.1.3. 三级结构

血红蛋白肽链通常在非螺旋段发生折迭，螺旋段便通过氢键或离子键而相互靠拢，构成肽链一定的三维空间结构(图 2-2A)。在血红蛋白肽链的这种立体构型中，分布在内部

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

的总是非极性的氨基酸，这些氨基酸的脂肪族和芳香族侧链通过非极性的疏水键相互连接，从而稳定分子内部的结构。非极性残基这种连接相当紧密，使得几乎没有水能进入分子内，这就为血红素创造必需的疏水环境。相反，极性氨基酸的侧链都分布在分子的外部，它们的带电基团在那里与细胞的水构成氢键。这样，一方面由于水分子使这些基团的电场强度变得最低，因此降低了自由能而稳定了立体的结构，另一方面也使血红蛋白分子维持在高度的可溶状态。

2.1.4. 血红素

每一条肽链和一个血红素相连，构成一个完整的血红蛋白单体。血红素埋藏在肽链折迭而形成的袋（pocket）中，好象一个分币嵌进一个炸面卷中（图 2-2B）。血红素的铁原子通过配价键与肽链上的 F_8 组氨酸和相对位置的 E_7 组氨酸相连，并由 F、E 和CD 螺旋段的非极性氨基酸之间形成的键把血红素固定在肽链的一定位置上（图 2-2A）。血红素的铁原子和 E_7 组氨酸的咪唑基相距较远，在它们间有一个细小的空间，成为铁原子的第六个配位位置，当血红蛋白与氧结合成氧合血红蛋白时，氧分子就占据着这个位置。但当 H_2O、CN^- 等配合基占领了这个位置时，氧分子就不能和血红素结合了，因此必须造成血红素疏水环境以利于和氧结合。

血红素与肽链结合除保证血红蛋白的生理功能外，还对肽链的二级和三级结构有着重大作用。例如丢失血红素的肽链，其F和E螺旋段的折迭便消失，肽链的α螺旋成分便从75%降低到50%。这样的血红蛋白极不稳定[4]。

2.1.5. 四级结构

构成血红蛋白的四条肽链双双对称地排列，其构型表示于图 2-3 中。从图 2-3 看出，在肽链之间有两种重要的接触位置，一种是 $\alpha_1\beta_1$ 和 $\alpha_2\beta_2$；另一种是 $\alpha_1\beta_2$ 和 $\alpha_2\beta_1$。

$\alpha_1\beta_1$（或 $\alpha_2\beta_2$）接触是较大的、疏水的和稳定的。包括α链和β链的 G_{10} 到 H_9 之间以及B和D段的 34 个氨基酸，从而构成 $\alpha\beta$ 二聚体。$\alpha_1\beta_2$（或 $\alpha_2\beta_1$）的接触较少，由 FG 和 CD 片段的 19 个氨基酸构成，从而把两个 $\alpha\beta$ 二聚体牵连而构成一个四聚体。

$\alpha_1\beta_2$（或 $\alpha_2\beta_1$）的接触没有 $\alpha_1\beta_1$（或 $\alpha_2\beta_2$）那样牢固。因此当血红蛋白发生解离时，容易解离为两个对称的 $\alpha\beta$ 二聚体，这种解离是可逆的，只有当进一步解离时，二聚体才缓慢地解离为单体：

$$\alpha_2\beta_2 \rightleftharpoons 2\alpha\beta \longrightarrow 2\alpha + 2\beta$$

血红蛋白只有当具备完整的四聚体构型时才能行使正常的生理功能。在血红蛋白从氧合血红蛋白变为脱氧血红蛋白期间要发生特异的构型改变：在 $\alpha_1\beta_2$（或 $\alpha_2\beta_1$）的接触处两条肽链发生显著的前后位移，即β链越过 $\alpha_1\beta_2$（或 $\alpha_2\beta_1$）接触向α链移动；但 $\alpha_1\beta_1$（或 $\alpha_2\beta_2$）间肽链的移动极小。血红蛋白在氧合和脱氧期间构型的这种改变仅发生在肽链之间而不影响每条链本身的构型，因此能始终保持血红素的恒定的环境[5]。

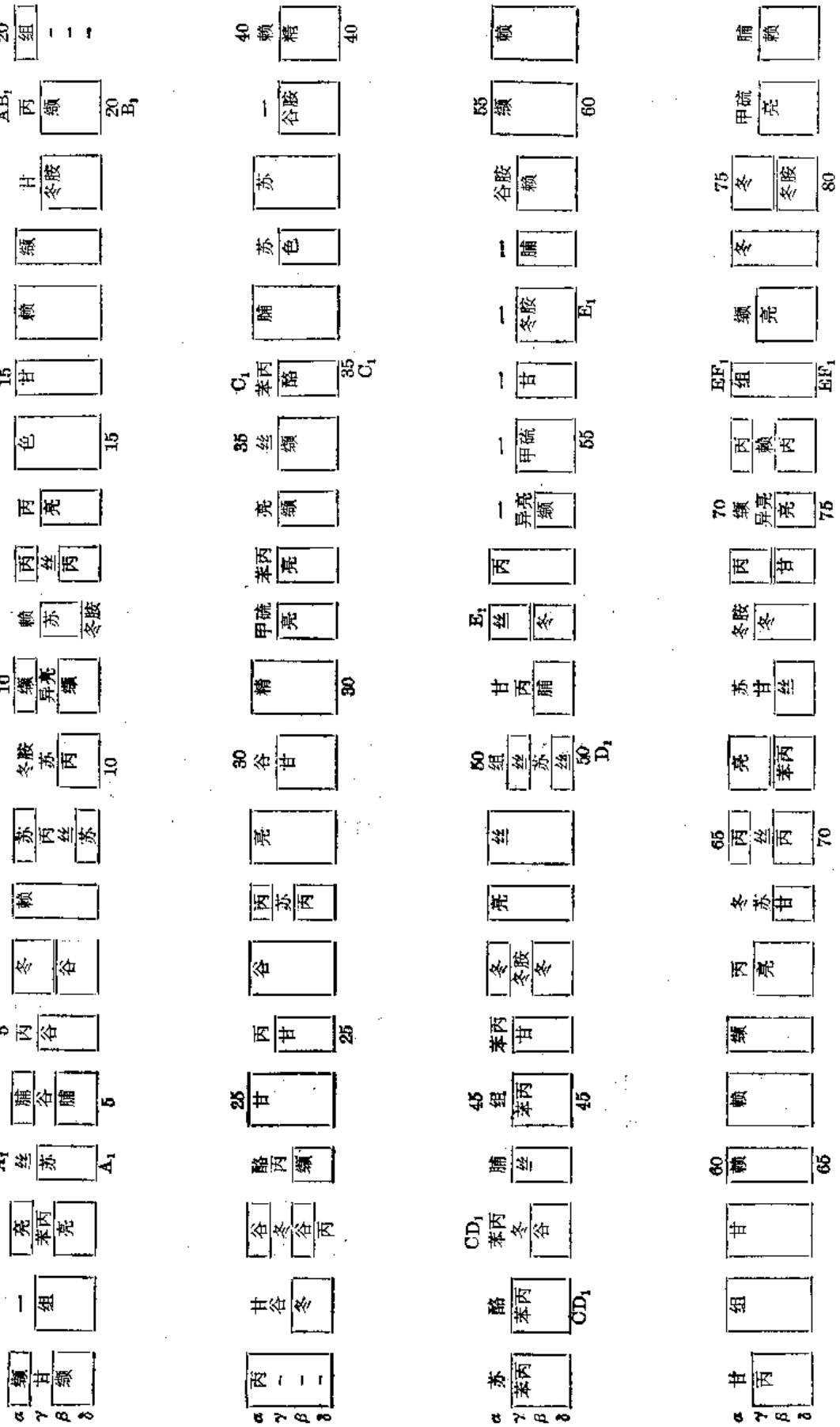
2.2. 血红蛋白的功能

血红蛋白在人体内的主要功能是运送氧气，就是说血红蛋白能在体内氧充足的地方（如肺）摄取氧，成为氧合血红蛋白（HbO_2），而在氧不足的地方（如组织）释放氧，变回脱氧血红蛋白（Hb），起着呼吸载体的作用。因此血红蛋白生理功能的完成包括携带氧和释放氧两个方面。

2.2.1. 血红蛋白携带氧的功能

血红蛋白分子中的四个铁原子是与氧结合的“活力中心”。四个铁原子中每一个能携带一个分子（二个原子）的氧，因此在标准的氧分压下每 1 克血红蛋白能与 1.36 毫升氧结

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！



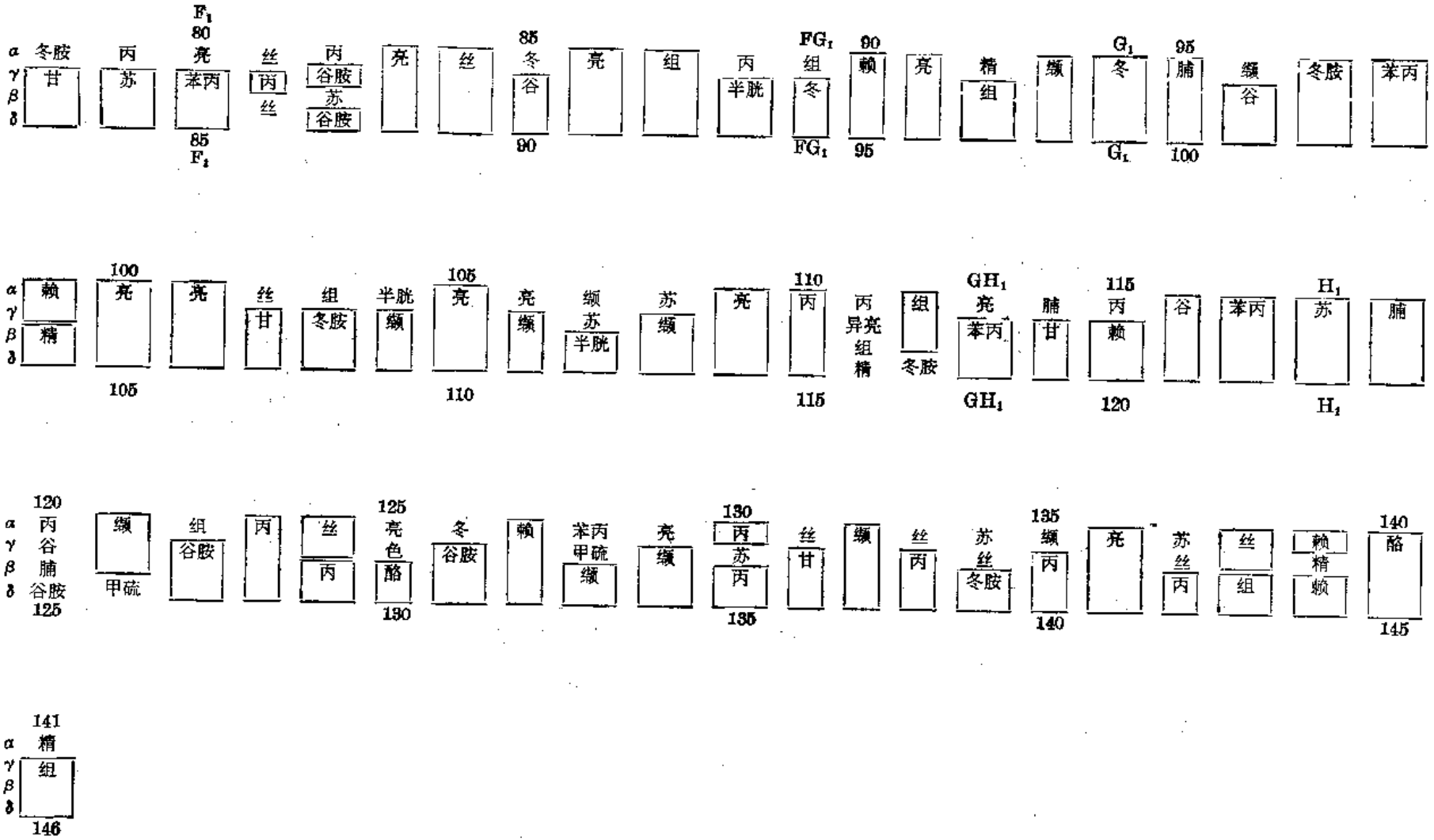


图 2-4　人体血红蛋白肽链的氨基酸顺序

图中阿拉伯字表示氨基酸的顺序号，英文字母表示肽链的α螺旋段

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

合。但是铁原子只有当它所在的血红素与珠蛋白结合时才获得与氧分子结合的能力，单独的血红素是不能带氧的。

在脱氧血红蛋白中，血红素的铁原子呈亚铁(Fe^{++})状态，而当与氧结合成氧合血红蛋白时，铁原子的电子部分地输送给氧，铁原子接近三价铁(Fe^{+++})状态；氧被释放时，电子又还给铁原子，又恢复到亚铁状态[4]。要完成铁原子和氧的这种可逆的反应，必需保证血红素稳定的和疏水的条件。由于就铁原子本身来说，它容易与水构成氢键而不易与氧构成弱的离子键，因此假如水接近血红素，多余的电子便迅速传递给水分子，结果 Fe 原子将变成稳定的高铁状态，高铁状态的铁原子失去正常的带氧功能。关于这个问题在讨论血红蛋白M病时还要介绍。

前面说过，血红蛋白要行使其正常的生理功能需要保持完整的四聚体的分子构型。血红蛋白每个分子中的四个血红素并不是独立地发挥作用的，而是存在血红素：血红素相互作用。就是说，一个血红素和氧反应的速率依赖于其他的血红素与氧结合的状态。例如当四个铁原子中有三个原子与氧结合了，第四个铁原子同氧结合的速度即数百倍地增加；同样，如果三个铁原子释放了氧，则可以大大加速第四个铁原子更快地脱掉氧。由于血红素间的这种相互作用，使每个血红蛋白分子趋向于或是带四个氧分子或是完全不带，保证了氧的更有效运送，有利于生理功能的完成。

血红蛋白要完成其运氧的生理功能，除了取决它的带氧能力外，还要依赖于它把结合的氧分子释放给组织的能力，这就是血红蛋白的氧亲和力(oxygen affinity)。

2.2.2. 血红蛋白的氧亲和力

氧亲和力通俗地说就是血红蛋白与氧结合的牢固程度，表示为 PO_2^{50}，即血红蛋白中的氧达到半饱和程度时所需的氧分压。对一定浓度的血红蛋白来说，在一定的氧分压下，氧亲和力越高，氧结合得越牢固，释放给组织的氧就越少；反之，亲和力越低，组织就得到越多的氧供应，因此，氧亲和力特性具有十分重大的生理学意义，它与血红蛋白分子病的病理变化有着重要的关系[6]。

影响血红蛋白氧亲和力的因素比较复杂[7]，包括组织和红细胞内的质子(H^+)、CO_2和 2,3-二磷酸甘油酸盐 (DPG) 等介质的浓度以及血红蛋白氨基酸结构本身的变化。下面我们逐个进行讨论。

2.2.2.1. *玻尔效应* (Bohr effect) 所谓 Bohr 效应是指血红蛋白的氧亲和力随着溶液中质子 (H^+) 浓度的增加 (pH 降低) 而减少。表示于图 2-5 中[4]。

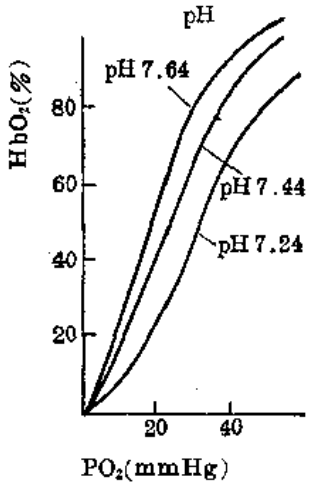


图 2-5 pH 值对血红蛋白氧亲和力的影响

从图 2-5 的氧平衡曲线可以看出，pH 的降低使血红蛋白分子结合氧的数量明显地减少，因此组织中的pH值(质子浓度)对血红蛋白输送氧生理功能的完成有着巨大的影响。

Bohr 效应的产生，大部分是由于质子的正电荷与脱氧血红蛋白的负电荷基团相互作用而配偶形成盐桥 (salt bridge)，结果增加脱氧形式的血红蛋白的稳定性，并降低氧的亲和力[8]。质子和血红蛋白结合的位置尚未完全弄清楚，大约 40%的 Bohr 效应是由于 β_{146} 组氨酸咪唑基离子化，20% 是由于 α_1 缬氨酸的 α 氨基离子化而与质子结合的结果[9]，

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

其余40%可能是由于 α_{122} 组氨酸[10]或肽链上许多组氨酸的共同作用[8]。

2.2.2.2. CO_2 的结合　血红蛋白的氧亲和力随着溶液中 CO_2 浓度的增加而明显地降低(图 2-6)。

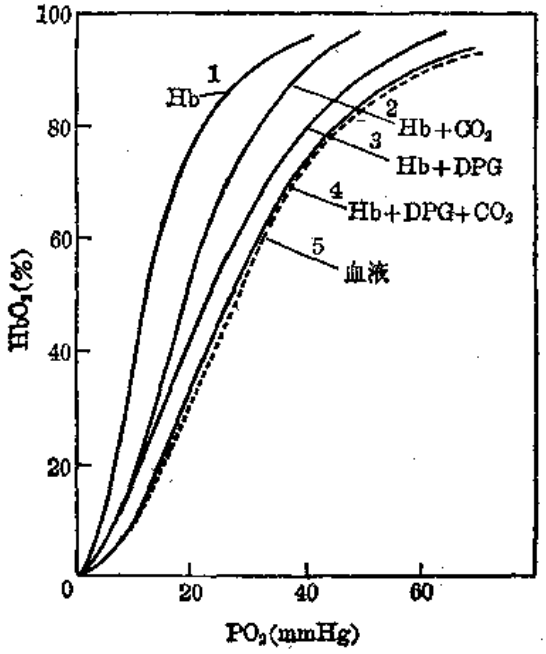


图 2-6　血红蛋白的氧平衡曲线

图中曲线从左到右：1.单纯的血红蛋白，2.在40毫米汞柱的 CO_2 分压下的血红蛋白，3.DPG 存在下的血红蛋白（每分子的四聚体有 1.2 分子的 DPG），4.在上述浓度 DPG 和 CO_2 的血红蛋白，5.在40毫米汞柱 CO_2 分压下的血液

CO_2 对血红蛋白氧亲和力的影响目前一般认为是由于 CO_2 与血红蛋白的 α 氨基反应生成氨基甲酸酯基[11]：

$$\alpha-NH_2+CO_2\rightleftharpoons\alpha-NHCOO^-+H^+$$

这个带负电荷的氨基甲酸酯基易于和脱氧的血红蛋白中的正电荷基团形成盐桥。使脱氧血红蛋白的稳定性增加，因而降低了血红蛋白的氧亲和力。

和氨基甲酸酯基构成盐桥的基团可能是 β_{82}(EF$_6$) 赖氨酸的 ε 氨基[12]和 α_{141}(H24) 精氨酸的胍基[8]；而且测得脱氧血红蛋白的 β 链对 CO_2 的亲和力比 α 链高三倍[13]。

2.2.2.3. DPG 的结合　2,3-二磷酸甘油酸（DPG）是红细胞内大量存在的一种主要的糖代谢中间物，能与血红蛋白结合而降低其氧亲和力（图 2-6），一个脱氧血红蛋白四聚体仅能和一个分子的 DPG 结合。结合发生在两条 β 链构成的袋上，和袋上一些氨基酸（β_1 缬氨酸，β_2 组氨酸，β_{82} 赖氨酸和 β_{143} 组氨酸等）的正电荷基团形成盐桥[14]。

至于 DPG 与血红蛋白结合为什么能降低其氧亲和力，它的机理目前尚未弄清楚。但已经证明 DPG 和脱氧血红蛋白的结合能力比氧合血红蛋白高一百倍以上，这充分表明 DPG 对降低氧亲和力的巨大作用[15]。

上面介绍了质子、CO_2 和 DPG 各自对血红蛋白氧亲和力的影响，实际上它们还相互作用共同影响氧亲和力。例如图 2-6 曲线 4 表示在一定的 pH 条件下，由于 DPG 和 CO_2 的共同作用，可以得到和血液几乎相同的氧平衡曲线(图 2-6 曲线 5)。

血红蛋白氧亲和力除受各种配合基的影响外，还取决于血红蛋白本身的结构特征[6]。例如目前已发现有 20 多种异常的血红蛋白，它们由于与配合基结合的氨基酸或者与影响血红素带氧能力的氨基酸发生替代，而使氧亲和力发生改变。另外，有些不稳定血红蛋白和高铁血红蛋白其氧亲和力也发生变化，这些将在“血红蛋白病的分子病理学”中进行讨论。

2.3. 血红蛋白的分子遗传学

本书第一章讨论了蛋白质的生物合成及其遗传控制，这些研究结果大多数是从微生物中得到的，对于哺乳动物和人类，这方面的知识还比较缺乏，但通过血红蛋白的研究已取得巨大的进展。血红蛋白是第一种在体外无细胞系统中合成的哺乳动物的蛋白质，珠蛋白的信使 RNA 是第一种分离纯化得到的哺乳动物的信使 RNA，这些信使 RNA 的核苷酸碱基顺序已经查明，这种顺序和珠蛋白氨基酸顺序的比较证明在微生物的研究中得到的三联体密码理论对于哺乳动物蛋白质生

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

物合成的控制是完全适用的，另外通过正常血红蛋白的发育变化和异常血红蛋白的研究使我们对血红蛋白遗传控制和变异的机理有了比较深刻的认识，这些研究成果促进了分子生物学的发展，也为血红蛋白病的病因分析和治疗提供重要的根据。

2.3.1. 人体血红蛋白的组成和结构的变异

2.3.1.1. 血红蛋白的发育变化 在人体发育的各个阶段中血红蛋白的组成各不相同[16]。前面说过，人体有三种血红蛋白 HbA、HbA_2 和 HbF。其中 HbA 和 HbA_2 称为成人血红蛋白，HbF 称为胎儿血红蛋白。在成人中 HbA 是主要成分，占 95% 以上，HbA_2 是次要成分，占 2% 左右；HbF 在成人中含量少于 1%，它是胎儿的主要血红蛋白成分，足月初生婴儿大约 70～80% 的 Hb 是 HbF。此外，在胚胎发育的早期，还有三种胚胎血红蛋白：Hb Gower 1，Gower 2 和 Portland。所有这些人体血红蛋白都有相似的四聚体结构，都是由两对不同的肽链构成，而且每条链都连结一个血红素分子。现把人体发育期间产生的各种血红蛋白和它们的肽链构成表示于表 2-1[17]。

表 2-1 人体发育期间血红蛋白的组成

发育阶段	血红蛋白	肽链构成
胚 胎	Gower 1*	$\xi_2\varepsilon_2$
	Gower 2	$\alpha_2\varepsilon_2$
	Portland 1	$\xi_2\gamma_2$
胎 儿	F	$\alpha_2{}^G\gamma_2$
	F	$\alpha_2{}^A\gamma_2$
	A_2	$\alpha_2\beta_2$
成 人	A	$\alpha_2\beta_2$
	A_2	$\alpha_2\delta_2$

* Gower 1 的组成过去认为是 ε_4，最近证明是 $\xi_2\varepsilon_2$[81]

表 2-1 表明，构成血红蛋白的肽链共有 6 种：α，β，γ，δ，ε 和 ξ，前四种肽链的结构前面已经介绍过，但关于 ε 和 ξ 链的氨基酸组成目前尚未完全搞清楚，不过根据肽链的部分结构分析表明 ξ 链与 α 链相似，可能是一种原始的 α 链[19]；而 ε 链与 β 链有共同的氨基酸顺序，可以认为是原始的 β 链[20]。

人体在发育期间血红蛋白各种肽链合成的演变可以表示于图 2-7[17]。

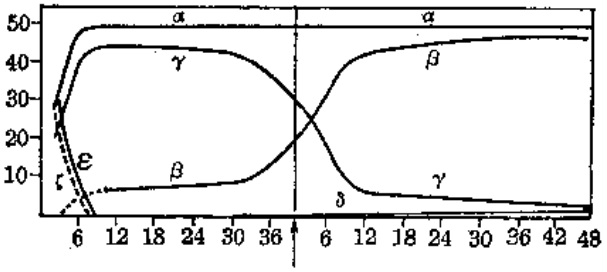


图 2-7 人体发育期间血红蛋白肽链的演变

从图2-7看出，血红蛋白肽链的合成在发育期间呈十分规律的变化：在早期胚胎（受孕后的头八周）中，可能 ξ 和 ε 链首先合成，在大约相同时间或者其后不久，α 链和 γ 链开始产生，于是由这些肽链可组合成三种胚胎血红蛋白：Hb Gowerl ($\xi_2\varepsilon_2$)、Hb Gower 2 ($\alpha_2\varepsilon_2$)、Hb Portland ($\xi_2\gamma_2$) 和一种胎儿血红蛋白 HbF($\alpha_2\gamma_2$)；子宫内胚胎发育到第八周时，ξ 和 ε 链逐渐消失，γ 链达最高值，此时 β 链开始合成，体内出现 HbA；以后 γ 链合成逐渐降低，β 链逐渐升高，到妊娠末期 γ 链和 β 链的合成速度几乎相等；此后，γ 链的产生迅速下降，而 β 链急剧上升，因此成人血中 HbA 占绝对优势，而 HbF 含量很少。

图中没有表示 δ 链合成的情况，由于脐带血中存在微量的 δ 链，说明它在胎儿时期已经开始合成[21]。

各种肽链的合成彼此十分协调，它们双双对称地组合成血红蛋白四聚体，因此在发育的各个阶段始终没有任何一种肽链多余出来。至于血红蛋白的合成为什么要出现这样规律的发育变化以及其遗传控制的机理目前尚未明瞭，不过对 HbF 和 HbA 功能的研究结果表明，HbF 不能和 2,3-二磷酸甘油酸 (DPG) 结合，因此它具有高的氧亲和力。可能由于胎儿血红蛋白的高亲和力促使氧从母

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

体传送给胎儿，有利于胎儿的发育，以及胎儿的红细胞代谢可以免受 DPG 的干扰[6]。关于成人血中含少量 HbA_2 的生理意义还不够清楚，有人证明它能增加 HbA 的热稳定性[22]。

但是有一种病人，血红蛋白的发育演变出现异常，他们在胎儿发育的后期不能正常地从主要合成胎儿血红蛋白转变为主要合成成人血红蛋白，因此病人从出生后一直到成人，β 和 δ 链的合成均受到抑制，这种病人终生都合成大量的胎儿血红蛋白，称为遗传性持续性胎儿血红蛋白 (hereditary persistence of fetal hemoglobin)，简称 HPFH。关于此病后面还要详细讨论。

2.3.1.2. 血红蛋白的结构变异　人体内各种血红蛋白除按发育阶段而规则地变化外，每种血红蛋白本身还可能发生结构上的变异，而生成异常血红蛋白。按照变异发生的原因，可以区别为非遗传的和遗传的变异两类。

非遗传变异的血红蛋白的特征和发生原因列于表 2-2：

表 2-2　血红蛋白的非遗传变异

名　称	特　征	发生原因
HbA_2	HbA衍生物，电泳快速移动，含量可达Hb总量的10%	可能 β_{93} 半胱氨酸的 SH 基被氧化[23]
$HbA_{1a,1b,1c,1d,1e}$	HbA衍生物，可用 IRC50 柱层析分离出，其中 HbA_{1c} 含量最多，占 Hb 总量的 5%	HbA_{1c} 是由于乙醛或甲酮与 β 链的氨基末端反应的结果[24]
HbF_1	HbF衍生物，含量达 HbF 的 10%	由于其中一条 γ 链的末端的氨基乙酰化，肽链的构成为 $\alpha_2\gamma^F$ γ乙酰化[25]
IIb koelicher	HbA衍生物，电泳快速移动，发现于血管内溶血的血浆中	由于羧肽酶除掉 α 链末端的精氨酸[26]
HbP_b	电泳快速移动，发现于铅中毒的病人	化学变化性质未定[27]

除上述非遗传的变异外，绝大多数的血红蛋白结构变异都是遗传的，称为异常血红蛋白。这些血红蛋白的异常发生在珠蛋白部分，是由于珠蛋白基因的突变而产生。至 1979 年 9 月共发现 328 个不同的变种[28]，而根据血红蛋白肽链上可以替代的氨基酸估计，人类异常血红蛋白可达 2217 种[4]，大约每 300 人中有一人带有异常血红蛋白[29]，因此可以预料今后将有更多的异常血红蛋白发现。

由于血红蛋白变种发现越来越多，象早期那样罗列各种血红蛋白变种已不合适，因此本文采用归纳的方式讨论血红蛋白变异的分子遗传学基础和血红蛋白病的分子病理学。

2.3.2. 血红蛋白结构变异的分子遗传学基础

2.3.2.1. 控制珠蛋白合成的基因　人体内蛋白的合成是受基因控制的，而根据近代遗传学的“一基因一肽链”的理论，每一个(或每一组基因) 专一性地控制蛋白质中的一条多肽链的合成(47页)。通过对异常血红蛋白病患者家族的遗传分析，证实了血红蛋白 α, β, $^G\gamma$, $^A\gamma$ 和 δ 链的结构分别由染色体上不同的基因位点控制[30]。至于 ξ 和 ε 链合成的遗传控制，目前尚未有明确的证据，但可能它们是由不同的基因位点控制的[21]。

α 链基因和 β 链基因没有连锁关系，α 基因在人体第 16 号染色体上，而 β 基因在第 11 号染色体上；但 δ 基因与 β 基因则紧密连锁，γ($^G\gamma$ 和 $^A\gamma$) 基因和 β 基因也是连锁遗传的，它们在同一染色体上的排列顺序认为是：

$5'$-$^G\gamma$-$^A\gamma$-δ-β-$3'$

关于控制珠蛋白链的基因位点的数目，通过对各种珠蛋白链突变的家系分析，证明 β 基因和 δ 基因都只有单个位点[31]，但 α 基因的位点可能在每条染色体上有二个[32]，同

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

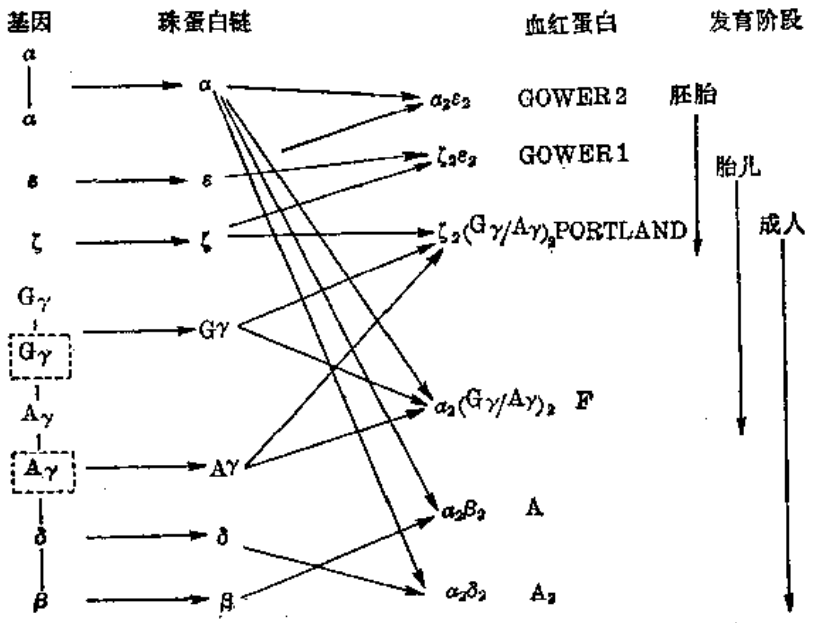


图 2-8 人类血红蛋白的遗传控制

样，$^{G}\gamma$ 链和 $^{A}\gamma$ 链也可能每种都由二个位点控制的[88]。近年来应用 DNA 分子杂交的方法直接测定血红蛋白基因的数目，计算得每个单倍体基因组有 10 个珠蛋白基因[84]，这个结果和按照家系分析得到的结论相符合。根据上述的分析，我们可以把人类血红蛋白的遗传控制表示于图 2-8 中。

2.3.2.2. *珠蛋白结构变异的本质* 异常血红蛋白种类繁多，珠蛋白的结构变异各不相同。但血红蛋白的这些结构异常最终均可从遗传物质的变化找到它的起因，下面根据结构变异的遗传本质分类说明：

1) 单个碱基替代：目前发现的异常血红蛋白中，绝大多数属于肽链上发生单个氨基酸替代[86]，例如血红蛋白 S(HbS)和血红蛋白 C(HbC) 都是由于 β 链第六位上的谷氨酸发生变化，在 HbS 中变成缬氨酸，在 HbC 中变为赖氨酸。按照分子遗传学的三联体密码理论，单个氨基酸替代是由于遗传密码上的单个碱基替代而产生。因此这些异常血红蛋白可以用密码子上相应的碱基变化来解释。举例说明于图 2-9 中。

目前发现的所有单个氨基酸替代的异常血红蛋白，其氨基酸的变换情况都和密码子发生单个碱基替代相符合[84]。但还有个别的异常血红蛋白在同一条肽链上同时发生二个氨基酸的替代，因此在相应的遗传密码上必有两个碱基替代。按照基因突变的频率来估计，在同一个配子中同时发生两次不同的碱基替代而生成双重氨基酸替代的血红蛋白基因的可能性是很小的。一般认为这双重氨基酸替代的基因的产生是由于两种单个氨基酸替代的 Hb 等位基因交换的结果[81]。这类异常血红蛋白，现在已发现多种，它们和发生交换的两种异常血红蛋白的关系举例于下表：

表 2-3 异常血红蛋白的氨基酸双重替代和单个替代的关系

单个替代	双重替代	单个替代
Hb S β_6谷氨酸→缬氨酸	HbC Harlem[87] β_6 谷氨酸→缬氨酸 β_{73} 门冬氨酸→门冬酰胺	Hb Korle Bu[38] β_{73} 门冬氨酸→门冬酰胺
Hb S β_6谷氨酸→缬氨酸	HbC Ziguinichor[39] β_6谷氨酸→缬氨酸 β_{58} 脯氨酸→精氨酸	Hb Dhofar[40] β_{58} 脯氨酸→精氨酸
Hb C β_6谷氨酸→赖氨酸	Hb Arlington Park [41] β_6 谷氨酸→赖氨酸 β_{95}赖氨酸→谷氨酸	HbN (Baltimore)[42] β_{95} 赖氨酸→谷氨酸

2) 终止密码变异：前面说过密码子 UAA

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

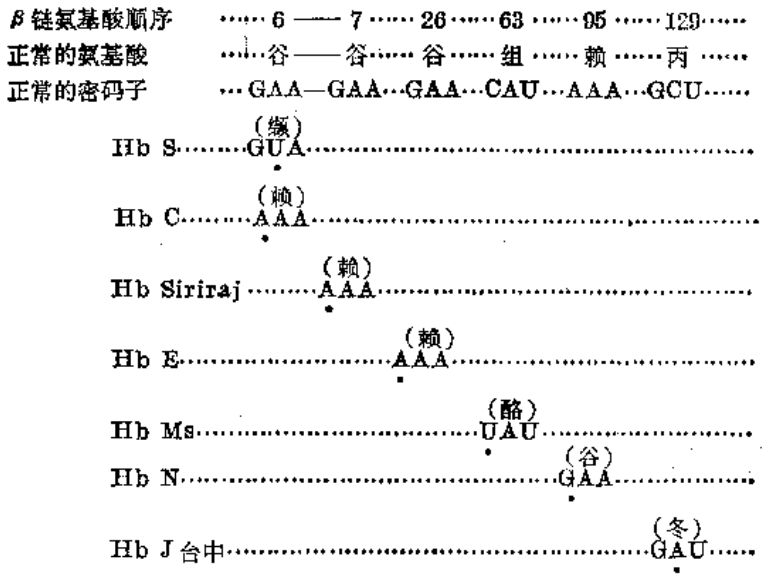


图 2-9 正常和异常血红蛋白中氨基酸及其碱基的比较
注：字母下面的黑点表示改变了的碱基

是终止密码(termination codon)，在珠蛋白肽链生物合成过程中，当遇到这个密码子，mRNA 的转译便终止，多肽链便从核糖体——mRNA 复合体释放（37页）。已测出这个密码子在人类珠蛋白α链 mRNA 第 142 位和珠蛋白β链 mRNA 第 147 位（图 2-10）[43]，因此人类血红蛋白的α链有 141 个氨基酸，β链有 146 个氨基酸。但至今已发现了四种异常血红蛋白，它们的α链不是正常的 141 个氨基酸，而是 172 个。当比较这四种α链延长的异常血红蛋白时，发现它们仅在α链的第 142 位的氨基酸不同，其他的氨基酸顺序都是一致的。说明这些异常血红蛋白都只是在终止密码发生突变，结果使α链的合成继续向 C 末端延伸，一直延伸到遇着第二个终止密码子(第 173 位上)时，α链才终止合成。现在可以把它们的氨基酸变化和终止密码子变化的关系列于表 2-4 。

和上述情况相反，血红蛋白 Mckees-Rock[48]的β链不是延长而是缩短，即不是正常的 146 个氨基酸，而丢失了 C 末端二个氨基酸（β_{145} 酪氨酸和 β_{146} 组氨酸）。已知酪氨酸的密码是 UAU，可能其中一个碱基[11]发生替代而成为终止密码 UAA，因此β链合

表 2-4 终止密码突变的异常血红蛋白

血 红 蛋 白	α_{142} 氨基酸	相应的密码子
HbA	(终止)	UAA
Hb Constant Spring[46]	谷氨酰胺	CAA
Hb Koya Dora[45]	丝 氨 酸	UCA
Hb Icaria[46]	赖 氨 酸	AAA
Hb Seal Rock[47]	谷 氨 酸	GAA

成便不能到达正常的第 146 位，而提早从核糖体-mRNA 复合体中释放出来（图 2-10）。

3）移码变异：从图 2-10 可以看出，如果在 mRNA 的密码中嵌入或者缺失一个或二个碱基，那么其后面的碱基就会顺序移后或推前，结果三联体密码子的碱基成分发生变化，称为移码变异 (frameshift variant)。移码后的 mRNA 所决定的肽链氨基酸顺序也因此而改变。另外，移码的结果使原先的肽链终止密码子的碱基顺序也发生改变，因此肽链不再终止而继续延长。目前已发现了三种这类异常血红蛋白：Hb Wayne[48]、HbTak[49]和 Hb Cranston[50]。其中 Hb Wayne 是由于 α_{138} 丝氨酸的三联体密码子 UCU 中第三个碱基缺失，Hb Tak 是由于 β_{147} 终止密码子 UAA 的 U 前嵌入二个碱基 AC，而 Hb Cranston 则是由于 β_{145} 酪氨酸密码子

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

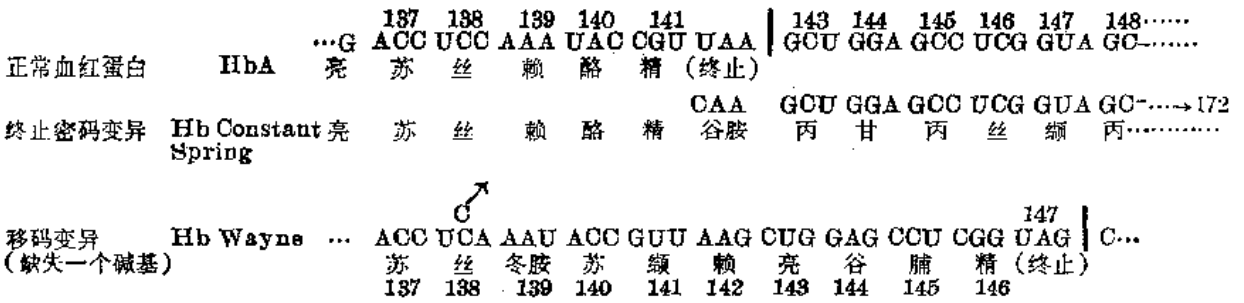


图 2-10A 人类 α 链 mRNA 终止密码区的碱基变异

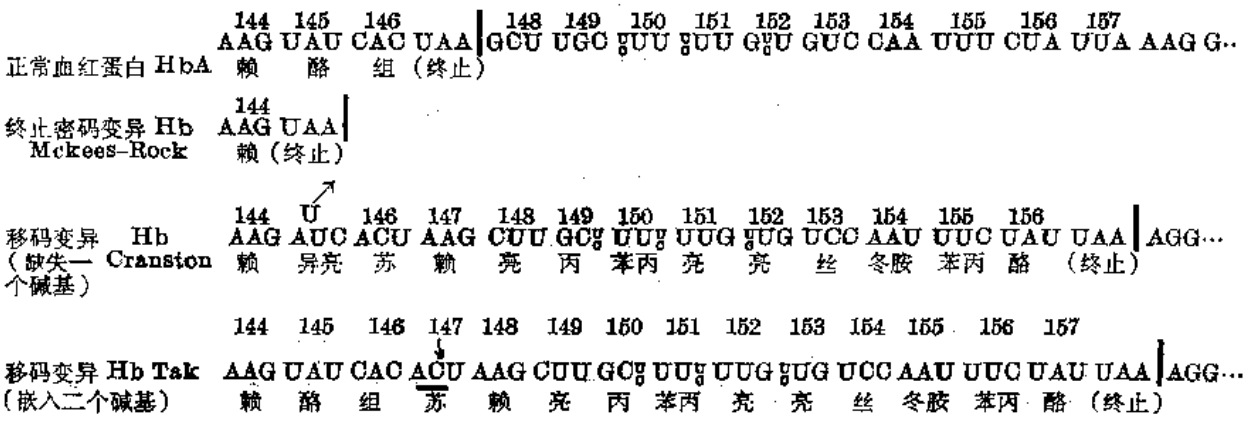


图 2-10B 人类 β 链 mRNA 终止密码区的碱基变异

UAU 的第一个U缺失的结果(图 2-10)。因此得到的这些异常血红蛋白的C末端氨基酸顺序和正常血红蛋白不同，它们与 HbA 相应肽链的比较表示如图 2-10A、B。

4) 密码子的缺失和嵌入：此外，发现有些异常血红蛋白的肽链比正常的缺少了部分氨基酸，列于表2-5。相反，有个别的异常血红蛋白，在其肽链中嵌入部分的氨基酸。例如 Hb Grady[51] 在 α 链第 119 位的脯氨酸后面嵌入了 α 链的第 117-119 位的三个氨基酸（苯丙-苏-脯），因此在肽链上出现了重复的氨基酸顺序。这种血红蛋白 α 链的氨基酸排列和 Hb A α 链的氨基酸排列比较如下：

115
HbA 丙—谷—苯丙—苏—脯—丙
Hb Grady 丙-谷-苯丙-苏-脯-(苯丙-苏-脯)-丙

这些异常血红蛋白的产生可能是由于血红蛋白基因在细胞减数分裂时，联会的染色单体错配(misalignment)，然后发生不等交换，结果得到两种基因：一种是使肽链缺失了一部分氨基酸的基因，另一种是使肽链嵌进了

表 2-5 缺失突变的异常血红蛋白

名 称	缺失的氨基酸
Hb Leiden	β_6 或 7 谷
Hb Lyon	$\beta_{17\sim18}$ 赖，缬
Hb Freiburg	β_{23} 缬
Hb Niteroi	$\beta_{42\sim44}$ 苯丙，谷，丝(或$_{43\sim45}$谷，丝，苯丙)
Hb Tochigi	$\beta_{56\sim59}$ 甘，冬酰，脯，赖
Hb St Antoine	$\beta_{74\sim75}$ 甘，亮
Hb Tours	β_{87} 苏
Hb Gun Hill	$\beta_{94\sim95}$亮，组，半胱，冬，赖
Hb Leslie	β_{121} 谷
Hb Coventry	β_{141} 亮

相应氨基酸的基因，从而合成了缺失部分氨基酸或者嵌进部分重复氨基酸的肽链。

我们可能注意到，这里的不等交换和上面的移码变异不同。因为交换发生在密码子之间，而不是在三联体密码的三个碱基中进行，所以交换点后面和遗传密码的碱基顺序就不会错乱，即不会出现上面说过的移码现象，由此生成的异常血红蛋白，在交换点范围外的肽链氨基酸顺序是完全正常的。

5) 联接基因：还有一些异常血红蛋白，它们的肽链是由两种不同的肽链联接而成的。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

例如 Hb Lepore，其非α链由δ链与β链联接而成：肽链的N端与δ链的N端相同，而C端则与β链的C端相同，称为δβ链[52]。相反，Hb 反-Lepore(anti-Lepore)其肽链的N端与β链的N端相同，称为βδ链[53]。

这些联接链 (fusion-chain) 基因的产生认为是由于减数分裂时在δ和β基因间发生错误的联会 (mispaired synapsis) 和不等交换，结果生成两种不同的染色体：一种只携带δβ基因而没有δ和β基因，因此只能合成异常肽链δβ链，而没有正常的δ链和β链，这就是 Hb Lepore 的情况；而另一种除携带δβ基因外，同时还存在β和δ基因，所以除合成异常肽链βδ链外，还同时产生正常的β链和δ链，这便是 Hb 反Lepore 的结果。这些异常血红蛋白基因的产生过程可表示于图 2-11 中。从 Hb Lepore 的例子也证明了β和δ基因是连锁而且可能是邻近的。

近年来还发现一种异常血红蛋白 Hb Kenya[54]，这种血红蛋白的非α链由γ链和β链联接而成，肽链的N端与 $^{A}\gamma$ 链N端相同，C端与β链的C端一致，称为 $^{A}\gamma\beta$ 链。这种异常血红蛋白基因的发生机理和 Hb Lepore 相同，图解于图 2-11 中。目前尚未发现异常血红蛋白 Hb 反 Kenya，但因为和反 Lepore 基因的产生情况一样，在 kenya 基因生成的同时，必定形成反-Kenya(anti-kenya) 基因，因此可以预料这种异常血红蛋白将来一定会发现。

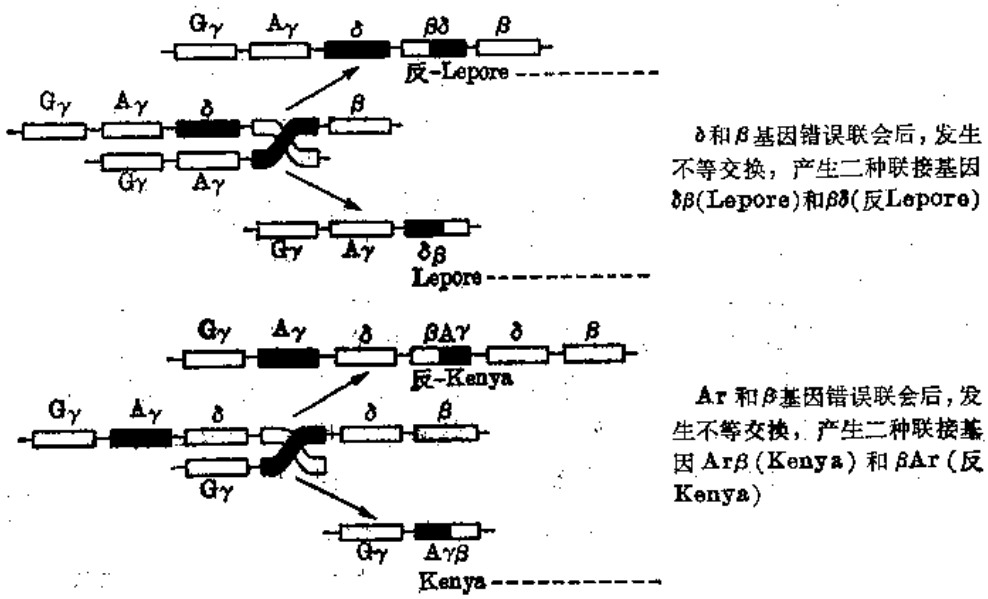


图 2-11 血红蛋白联接链基因的生成机制

此外还有一些异常血红蛋白是同一种肽链的四聚体，其中由四条β链聚合而成的血红蛋白 (β_4) 称为 HbH；由四条γ链构成的血红蛋白 (γ_4) 叫做 Hb Bart's。这些血红蛋白和上面介绍的结构异常血红蛋白不同，因为它们每条肽链的氨基酸顺序都正常，这种肽链相同的四聚体 Hb 的产生是由于α链合成缺乏，致使β链或γ链相对多余，而分别聚合为Hb H (β_4) 和 Hb Bart's (γ_4)。

2.3.3. 血红蛋白合成速率的变异

和上述的肽链结构异常的血红蛋白不同，有些血红蛋白结构本身并没有变化，但某种(或某些)珠蛋白链合成速率降低，结果在体内一些肽链缺乏，另一些肽链相对过多，出现肽链的不平衡现象，由此而产生的疾病称为地中海贫血症(thalassemia)。下面讨论造成肽链合成速率异常的遗传机制。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

2.3.3.1. 珠蛋白合成的控制 珠蛋白的合成最早开始于晚期嗜碱的或早期多染色的正成红细胞，即于原始的成红细胞分化大约60小时后开始合成，到90小时达极大值，随后迅速下降，在网织红细胞期间合成的血红蛋白约为血红蛋白总量的10%。因为网织红细胞取材方便，所以目前有关珠蛋白合成控制的大部分研究工作是在网织红细胞中进行的。

在正常的网织红细胞中制造的α链和β链数量基本上相等，结果它们等量地聚合为HbA($\alpha_2\beta_2$)，由于α链和β链合成的协调，因此在细胞内没有多余的游离肽链。关于控制α链和β链合成的平衡机理目前还不清楚，而且研究结果证明在网织红细胞中，当抑制α链的合成时β链的合成不受影响[55]；同样，抑制γ链的合成，对α链的合成也没有影响[56]，这说明了α链和β链（或γ链）的合成是相互独立的。

但是，珠蛋白的合成却受到细胞内血红素含量的明显影响。例如网织红细胞孵育的介质中若缺少铁，则细胞内的蛋白质合成便明显受到抑制[57]，加入氯化血红素后蛋白质的合成又得以恢复[58]。此外，网织红细胞内的氧化谷胱甘肽[58]，双股RNA[60]以及阻碍线粒体正常功能的因素如2,4-二硝基苯，CN^-和杭霉素等[59]都会抑制网织红细胞的珠蛋白合成。

影响细胞内珠蛋白合成的因素很多，但由于地中海贫血症是遗传性的珠蛋白合成缺乏，而人体内蛋白质的生物合成是由DNA通过mRNA控制的，因此地中海贫血症中珠蛋白合成缺乏的本质应该从珠蛋白链基因缺陷导致mRNA缺乏或异常来分析。

2.3.3.2. 珠蛋白缺乏的原因 血红蛋白的α链和β链是独立地分别由珠蛋白α链基因和β链基因控制的。由于α链基因的缺陷导致α链缺乏的疾病，通常称为α-地中海贫血症；而β链基因缺陷所致的缺乏β链的疾病，称为β-地中海贫血症。关于地中海贫血症病人血红蛋白合成缺乏的遗传本质，目前还没有象血红蛋白结构变异那样，可以深入到从遗传密码的碱基变化来认识，但通过网织红细胞的研究可以发现，地中海贫血症病人网织红细胞内的mRNA含量是降低或者功能异常的[61]。按照mRNA发生异常的可能原因可归纳如下：

1）肽链基因缺失，不能合成mRNA：例如α-地中海贫血症纯合体，四个α链基因全缺失，不能转录α链mRNA，也就不能合成血红蛋白，引起死产或新生儿死亡，称为Bart's水肿胎儿综合征[62]。

2）肽链基因变异，引起mRNA减少：大多数的β-地中海贫血症属于这一类（90页）。病人的网织红细胞或骨髓细胞中mRNA数量明显减少，但肽链基因没有缺失[63]。可能是由于基因突变（包括终止密码突变，如Hb Constant Spring等）（72页），而使mRNA不稳定或退化，导致mRNA含量减少。

3）肽链基因联接，导致mRNA减少：例如Hb Lepore病（73页），由于β和δ链基因联接成$\delta\beta$联接基因，它转录mRNA速率比正常的β链基因慢，因此mRNA的合成就减少。其后果和第2）种情况相似。

4）肽链基因变异，产生无功能的mRNA：发现有些地中海贫血病人存在mRNA，但这些mRNA缺乏功能，不能转译为正常的肽链[61]，因此结果亦表现为肽链合成不足。

5）肽链基因突变，合成异常的mRNA：由于基因的突变，转录出异常的mRNA，因而可能合成功能异常的肽链。例如在一种α地中海贫血症（HbH病）中发现游离的α链，这种α链不能正常地与β链组合成HbA（$\alpha_2\beta_2$），因而表现出和缺乏α链同样的后果[64]。

2.4. 血红蛋白病的分子病理学

从上面的讨论可以知道，血红蛋白病大致

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

分成二类：一类是由于血红蛋白结构异常，即合成异常的血红蛋白，由此产生的疾病称为异常血红蛋白综合征；另一类是由于血红蛋白数量的异常，即血红蛋白肽链合成缺乏，由此产生的疾病称为地中海贫血症。这两类血红蛋白病的病因不同，特征也各异；而且每一类血红蛋白病又都是一组综合征，由各种不同的亚型构成，各有各的发病原因和临床表现。血红蛋白病已发现几百种，是人类的一组种类最多的疾病。

但是尽管血红蛋白病种类繁多，临床症状多种多样，但我们可以通过分子病理学的研究，即分析临床症状与血红蛋白分子缺陷的关系，来认识临床症状出现的原因，从而为血红蛋白分子病的治疗提供合理的根据。

2.4.1. 异常血红蛋白病的分子病理学

目前，血红蛋白的结构已经描绘得相当详尽，血红蛋白的三维空间结构，和四聚体的构型都已经测定出来。另外，通过血红蛋白的结构和功能关系的研究，已经对血红蛋白肽链上各特定的部位和氨基酸在功能上的重要性有了一定的认识。因此能根据异常血红蛋白氨基酸替换的位置，预测其构型和功能性质的变化。下面按照血红蛋白结构的变异和功能的关系分类介绍。

2.4.1.1. 分子外部的氨基酸替代　排列在血红蛋白分子外部的氨基酸是极性氨基酸，在人类和各动物种属的血红蛋白之间这部分氨基酸有着明显的差异，说明这部分的氨基酸容易变异，它们对于血红蛋白的功能不是关键性的。已发现一百多种在分子外部发生氨基酸替代的异常血红蛋白[38]，这些替代绝大多数不影响分子的稳定性和血红蛋白的功能，因此在临床上是无害的。仅有六种此类异常血红蛋白的纯合子病人出现临床上有害的症状，这就是 HbS、HbC、HbE、HbI、HbK Ibadan 和 Hb Hofu。下面分别介绍。

1) HbS: HbS 是人体内发现的第一种结构异常的血红蛋白，它的 β 链第 6 位 (βA_3) 的谷氨酸被缬氨酸替代[66]，表示为 $\alpha_2\beta_2^{6缬}$。HbS 基因的纯合体(基因型 HbS/HbS)，血中 HbS 的含量达 90%以上，出现镰状细胞贫血症(Sickle cell anemia)，患者大多早期死亡，HbS 基因的杂合体(基因型 HbS/HbA)，血中含有 20～40%的 HbS，其余基本上为 HbA，一般没有临床症状，称为镰状细胞特征(Sickle cell trait)。而 HbS 基因常和地中海贫血基因组合成双重杂合子，这种病人血中含有 60%以上的 HbS 和大量的 HbF，表现地中海贫血症状。

HbS 基因的地理分布和疟疾的地理分布相一致，这与 HbS 基因杂合体对疟疾有较高的抵抗能力有关。本病主要分布在非洲，也散发于地中海地区，在东非某些地区 HbS 基因频率高达 40%。因此镰状细胞贫血症成为世界范围内最严重的血红蛋白病。但此病在亚洲极少发现，我国广东发现二例镰状细胞特征(HbS 基因杂合体)和一例 HbS 基因与地中海贫血基因的双重杂合体（基因型 HbS/Hb 地）[66]，他们的父亲是广东顺德县人，母亲为东非马达加斯加黑人，可能HbS基因是通过其母亲从非洲传入的。最近在上海发现一例 HbS 复合 $\delta\beta^+$ 地中海贫血双重杂合子，基因型为 HbS/$\delta\beta^+$地。此例患者在世界上尚属首次报道[66A]。

镰状细胞贫血症的主要临床症状是严重的慢性溶血性贫血，往往出现剧烈的骨胳、关节和腹部疼痛，成人常有肺梗塞，患者多数在成年以前死亡。本病的病理变化表现为毛细血管中的红细胞发生镰变(Sickling)，其分子基础是含有大量的 HbS。由于谷氨酸是带有负电荷和极性侧链的亲水性氨基酸，而缬氨酸是不带电荷和有非极性侧链的疏水性氨基酸，缬氨酸替代谷氨酸使 HbS 在脱氧状态下，比 HbA 的溶解度低 5 倍，于是在氧张力低的毛细血管区，HbS 溶解度大大降低而形成管状结构和凝胶化[68]，导致红细胞扭曲

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

成镰刀状，称为镰变。镰变是可逆的，氧张力增加时，红细胞能够恢复。但如果镰变时间延长，细胞膜便遭受到不可逆的损害，结果这种镰状细胞被网状内皮细胞从循环系统中排除，出现慢性溶血性贫血症状。本病临床特点是容易反复发作，常突然病情恶化，出现临床危象，包括溶血危象、再生障碍危象和痛性危象等。例如上海发现的病人曾二次因急腹痛而急诊入院。这是由于镰变的红细胞变得很僵硬不能通过微循环，又加上凝胶化的结构使血液粘滞性增加，致使微循环阻塞，局部组织缺血、缺氧甚至坏死，可出现急性骨关节和腹部疼痛。根据血管闭塞的部位不同，临床可出现不同器官的病变。例如肝、肾、神经损伤等。

血红蛋白凝胶化的分子基础仍不十分清楚，过去认为 HbS 中取代谷氨酸之 β_6 缬氨酸与 β_1 缬氨酸及 β_4 苏氨酸形成环状结构，突出于分子表面而形成凝胶化。目前一般假设为脱氧时 HbA 以及各种异常 Hb 都有一个对应区(补充区)，而 HbS 在 β_6 缬氨酸附近出现一个粘接区，它易和对应区相结合。这样在脱氧时，第一个 HbS 分子的粘接区就和第二个 HbS 分子的对应区相接，第二个粘接区又和第三个对应区相连，依次类推就形成很长的凝胶管状物（图 2-12）。它也可以和 HbA 形成较短的管状物，而正常 HbA 没有粘接区，也就不会发生凝胶化。在电子显微镜下见镰变红细胞之细胞质呈直线排列成管状结构。导致镰变的这种分子之间的粘合现象受到第二种血红蛋白的干扰，例如在HbS溶液中加入 HbC 或 D[69]，结果在混合物中发生凝胶化所需的 HbS 浓度比单纯的 HbS 溶液中的要高。这可以解释为什么双重杂合体 HbS/C 或 HbS/D 病人临床上溶血程度减轻的原因。

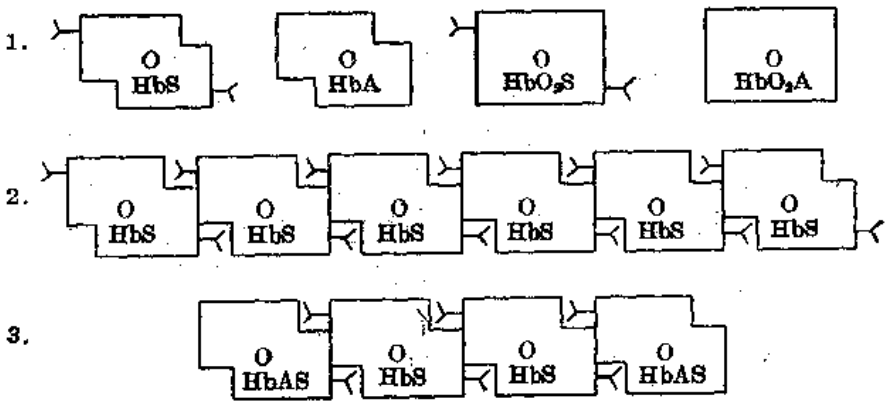


图 2-12 镰化细胞中血红蛋白线状凝集的假想图解

1. 左侧是脱氧HbS 及 HbA，HbS 有两个 B_6 缬的(▷)和两个"补充区"（缺角处）HbA 只有两个补充区。右是与氧结合后的情况，HbA 和 HbS 都失去了补充区
2. 为脱氧 HbS 的线状凝集物 3. 同时含 HbS 和 HbA，线状凝集物短，因$\alpha_2^A\beta^A\beta^S$杂种分子缺少一个 β^6 缬的使线状物中断

本病的诊断和大多数其他异常血红蛋白病的诊断相同，HbS 病可以通过蛋白质电泳技术，镰变试验，Hb 溶解度试验和指纹分析，氨基酸分析等方法加以鉴定。例如上海发现的病人[68A]各种电泳均发现慢速的异常区带（图2-13）。镰变试验阳性，5分钟即出现镰变，24 小时 90%以上镰变(图2-14)，指纹分析证明是4号肽(β^Tp^1)异常，见(图2-15A，2-15B)。氨基酸分析证实是 β 链第 6 位谷氨酸变为缬氨酸[67]。最近已经成功地进行了镰形细胞贫血症胎儿的出生前诊断，今后可望在临床上推广应用[70]。本病目前尚无特殊疗法，急性危象时，卧床休息，输血，补液，对症治疗。避免缺氧、劳累、感染。有报告用尿素[71]或

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

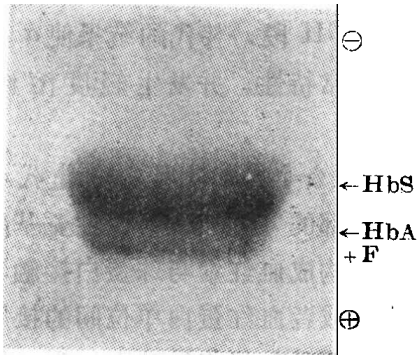


图 2-13 HbS 患者溶血液的淀粉板电泳
(pH8.6,巴比妥缓冲液)

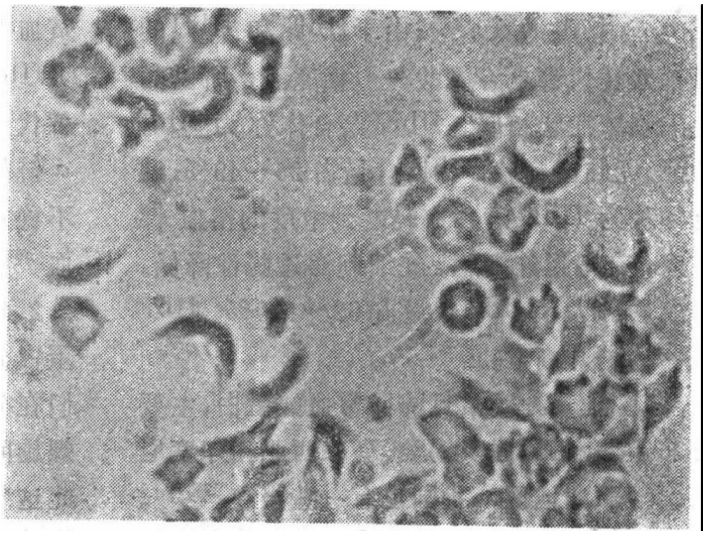


图 2-14 HbS 患者镰状细胞

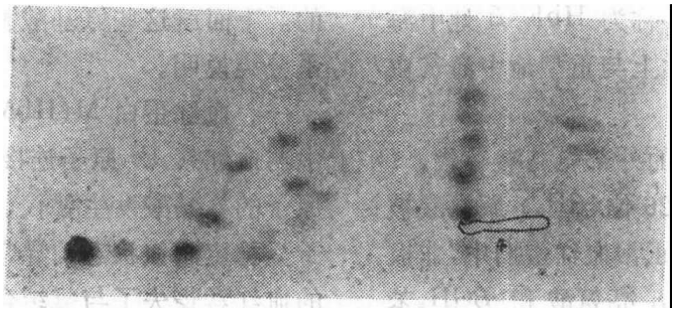


图 2-15A HbA 指纹图 图中圈出 4 号($\beta^T p^1$)肽斑

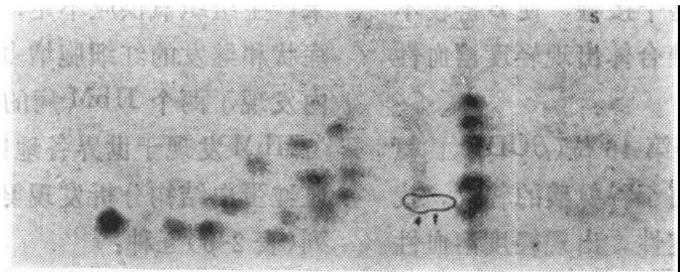


图 2-15B HbS 指纹图 图中圈出异常的 4 号($\beta^T p^1$)肽斑

氰酸盐[73]治疗破坏缬氨酸疏水键，有效地阻止或逆转镰变现象，但因治疗程序繁复，长期大剂量使用有严重后果，目前尚不能在临床应用。杂合体无需治疗。

2) HbC: HbC 和 HbS 都是分子外部的极性氨基酸发生替代的异常血红蛋白，在 β 链第 6 位上的谷氨酸被赖氨酸替代[78]。表示为 $\alpha_2\beta_2^{6赖}$。由于谷氨酸和赖氨酸都是极性氨基酸，所以 HbC 产生的临床症状比 HbS 要轻得多。HbC 杂合体称为 HbC 特征，没有临床症状；纯合体称为 HbC 病，表现慢性贫血，并发生脾肿大。本病的分子病理学尚未清楚，可能和 HbC 溶解度比 HbA 低和 HbC 纯合体的红细胞比较硬固有关[4]。

HbC 基因局限于西非地区，在那里基因频率可达 30%，可能也和 HbC 杂合体有较高的抗疟疾力有关。

3) HbE: HbE 是 β 链第 26 位(βB_7)上的谷氨酸被赖氨酸替代而生成的一种异常 Hb[74]，表示为 $\alpha_2\beta_2^{26赖}$。β 链第 26 位是构

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

成 $\alpha_1\beta_1$ 接触的氨基酸，由于HbE 和 HbC 的氨基酸替代都是谷氨酸——→赖氨酸，所以两者的临床症状相似。HbE 杂合体称为 HbE 特征，无临床症状，HbE 含量占 25～49%；纯合体称为 HbE 病，有轻度到中度的溶血性贫血，有靶形红细胞，红细胞渗透脆性降低，轻度脾肿大，HbE 含量占 92～100%，HbF 正常或稍升高[75]。

HbE 是一种较常见的异常血红蛋白，主要分布于东南亚，遍及锡兰、马来西亚和印度尼西亚等亚洲地区，我国也有一些报道[76,78]。由于 HbE 的分布区也是 β 地中海贫血症的多发区，所以 HbE 基因能与 β 地中海贫血基因形成双重杂合体，称为 HbE/β 地中海贫血，在临床及血液学上与重型地中海贫血相似，但症状较轻。

4）其他有病理变化的外部氨基酸替代：

Hb Hofu：β 链第 126 位(βH_4) 缬氨酸被谷氨酸替代[4]。由于在正常血红蛋白中，非极性的βH_4缬氨酸与 βA_{11} 亮氨酸和 βGH_5苯丙氨酸构成一个非极性的接触，当被极性的氨基酸替代后，破坏这个接触，使 β 链较不稳定，致使 Hb Hofu 纯合体出现轻度溶血性贫血[69]。

Hb K Ibadan：β 链第 46 位(βCD_4) 甘氨酸被谷氨酸替代[4]。由于谷氨酸的替代，扰乱了 β 链 CD 段的稳定性，出现轻度溶血性贫血[69]。

HbI：α 链第 16 位(αA_{14})赖氨酸被谷氨酸替代[4]，由于 A_{14} 赖氨酸负责稳定血红蛋白 α 链的A和GH 段，替代的结果使 α 链出现不稳定的异常特性，并发生轻度溶血性贫血[69]。

2.4.1.2. 分子内部的氨基酸替代　血红蛋白分子内部的氨基酸是非极性氨基酸，它们在分子中构成血红素与珠蛋白接触，肽链螺旋间接触或者血红蛋白单位间的接触，因此这些氨基酸的替代将导致血红蛋白构型的扰乱[77]和功能异常[4]。在人类和各种哺乳动物之间这部分氨基酸大多数是没有差异的。下面就这些氨基酸替代与临床症状的关系分类说明。

一、血红蛋白 M(HbM)：HbM 是因肽链中与血红素 Fe 原子连接的组氨酸或邻近 Fe 原子的氨基酸发生替代，导致那部分的 Fe 原子呈稳定高铁状态的异常血红蛋白。受影响的血红素丧失了与氧结合的功能，因此 HbM 四聚体只有半数的血红素可以与氧结合，结果产生组织氧供应不足，导致临床上的紫绀症状和继发的红细胞增多，称为 HbM 病。国内发现了两个 HbM 病的家系[78]。

HbM 发现于世界各地区和各种族，但通过血红蛋白结构分析发现氨基酸替代不外是下列(表 2-6)五种：

表 2-6　血　红　蛋　白　M

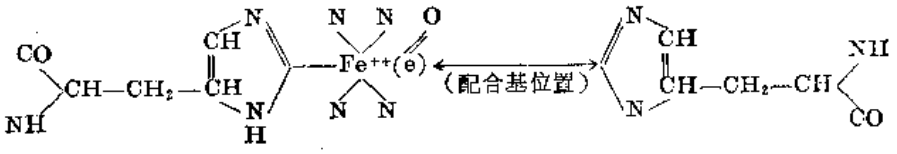
血红蛋白	氨基酸的替代	氧亲和力	Bohr 效应
M Boston[79]	$\alpha_{58}(E_7)$ 组氨酸→酪氨酸	降　低	降　低
M Iwate[80]	$\alpha_{87}(F_8)$ 组氨酸→酪氨酸	降　低	降　低
M Soskatoon[81]	$\beta_{63}(E_7)$ 组氨酸→酪氨酸	正　常	存　在
M Hyde Park[82]	$\beta_{92}(F_8)$ 组氨酸→酪氨酸	正　常	存　在
M Milwaukee-1[83]	$\beta_{67}(E_{11})$缬氨酸→谷氨酸	降　低	存　在

从表 2-6 看出有四种 HbM 规则地表现为酪氨酸替代了肽链的 E_7 或 F_8 位置上与血红素连接的组氨酸。当 E_7 或 F_8 的组氨酸被酪氨酸替代后，酪氨酸酚基上的氧便与Fe 原子构成离子键，赶走血红素上结合的氧，占据了铁原子的配合基位置，并使它呈稳定高铁状态(图 2-16)。

HbM Milwaukee 的情况有所不同，它的异常是 $\beta_{67}(E_{11})$的缬氨酸被谷氨酸替代。在正常血红蛋白中，$\beta_{67}(E_{11})$ 缬氨酸位于血红素

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

HbA:



组氨酸(F_8) 血红素 组氨酸(E_7)

HbM:

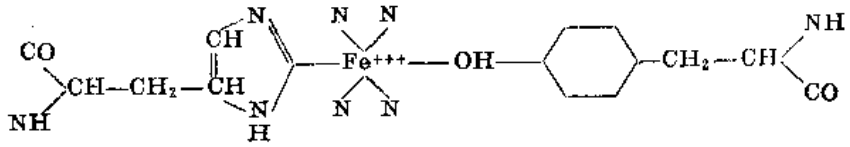


图 2-16 HbA 和 HbM 的比较

袋内(表 2-7),正对着血红素。缬氨酸被谷氨酸替代后,由于谷氨酸带负电,它和铁原子构成盐桥,形成一种稳定的高铁化,而将附近的组氨酸侧链 $\beta_{63}(E_7)$推出血红素袋[84]。

在 HbM 中,由于替代的氨基酸占据了血红素 Fe 原子的配合基位置,这不仅丧失了血红素与氧的结合能力,而且与其他配合基如 NaCN、NaF、$Na_2S_2O_2$、NaN_3 和 H_2O_2 等的反应速率也和 HbA 不同[78]。在氧亲和力和 Bohr 效应方面,只有当 α 链的组氨酸被替代时(Hb M Boston 和 HbM Iwate)才表现异常,而 β 链的替代能够维持正常效应(表 2-6)。α 和 β 链这种差异的意义还不清楚,可能 α 链铁原子在血红素与血红素相互作用(66页)和与质子结合能力(66页)方面比 β 链铁原子更为重要[4]。由于出生时 β 链合成较少,所以一般认为出生时有紫绀症状者,HbM属 α 链变种;而 β 链变种要到生后第三个月才出现症状[4],但也有例外的情况[85]。

目前尚未发现 HbM 纯合体,而在杂合体中 HbM 含量一般均在 30%以内,并引起紫绀症状,但还不致伤害正常的生理功能,患者日常活动及体力劳动均属正常,勿需治疗。本病的诊断可根据显性遗传的紫绀症状,并通过电泳分离出异常血红蛋白,测定异常 Hb 的吸收光谱与配合基反应速率的异常而易于作出诊断,最后可通过结构分析鉴定Hb分子的异常。

二、不稳定血红蛋白:不稳定血红蛋白(unstable hemoglobin)简称UHb,是指由于血红蛋白肽链上正常的氨基酸被另一个在大小或电荷上不同的氨基酸替代,因而改变分子的构型,导致血红蛋白分子变得不稳定。不稳定血红蛋白易在红细胞内发生变性沉淀,形成亨氏(Heinz)小体,引起溶血性贫血,因此不稳定血红蛋白病又称为先天性亨氏小体溶血性贫血症(congenital Heinzbody haemolytic anemia),简称 CHBHA。UHb 是一组相当庞大的血红蛋白变种,达 60 种以上[86],国内也有多种发现[64,87,88],近年来有不少评述[66,89],CHBHA 目前已成为一类重要的先天性溶血性贫血症。

1) 分子病理学:在分析不稳定血红蛋白病的分子病理学之前,先简单讨论一下血红蛋白的稳定性。我们知道,血红蛋白四聚体是一个高度稳定的结构,这个结构的稳定依靠四种因素维持:在螺旋段中保持稳定的螺旋构型;与血红素接触的氨基酸保持不变;分子内部的非极性氨基酸维持不变;四聚体中 $\alpha_1\beta_1$(或 $\alpha_2\beta_2$)接触的氨基酸稳定不变。

氨基酸替代后如果上述任何一种因素受到干扰,都会破坏血红蛋白的稳定性,产生不稳定血红蛋白,下面分别进行讨论。

(1) 血红素袋上氨基酸的替代:血红素袋上氨基酸的替代,将会干扰血红素的稳定性,容易从血红蛋白中丢失,结果使珠蛋白游离

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 2-7 与血红素接触的氨基酸和在UHb中的替代

螺旋号	顺序号及氨基酸			
	α	β	替代	
B_{13}	32 甲硫氨酸	31 亮氨酸		
C_4	39 苏氨酸	38 苏氨酸		
C_7	42 酪氨酸	41 苯丙氨酸		
CD_1	43 苯丙氨酸	42 苯丙氨酸	α^{43} 缬氨酸	Torino[90]
			β^{42} 丝氨酸	Hammersmith[91]
			β^{42} 亮氨酸	Bucurest[92]
CD_3	45 组氨酸	44 丝氨酸		
CD_4	46 苯丙氨酸	45 苯丙氨酸		
E_7	58 组氨酸	63 组氨酸	β^{63} 精氨酸	Zürich[93]
E_{10}	61 赖氨酸	66 赖氨酸	β^{66} 谷氨酸	Toulouse[94]
E_{11}	62 缬氨酸	67 缬氨酸	β^{67} 丙氨酸	Sydney[95]
			β^{67} 门冬氨酸	Bristol[96]
E_{14}	65 丙氨酸	70 丙氨酸	β^{70} 门冬氨酸	Seattle[97]
E_{15}	66 亮氨酸	71 苯丙氨酸	β^{71} 丝氨酸	Christchurch[98]
F_4	83 亮氨酸	88 亮氨酸	β^{88} 脯氨酸	Santa Ana[99]
			β^{88} 精氨酸	Borås [100]
F_7	86 亮氨酸	91 亮氨酸	β^{91} 脯氨酸	Sabine[101]
F_8	87 组氨酸	92 组氨酸	β^{92} 谷氨酰胺	Istanbul[102]
FG_3	91 亮氨酸	96 亮氨酸		
FG_5	93 缬氨酸	98 缬氨酸	β^{98} 甲硫氨酸	Köln[103]
			β^{98} 甘氨酸	Nottingham[104]
G_4	97 门冬酰胺	102 门冬酰胺	β^{102} 苏氨酸	Kansas[105]
G_5	98 苯丙氨酸	103 苯丙氨酸	β^{103} 亮氨酸	Heathrow[106]
G_8	101 亮氨酸	106 亮氨酸	β^{106} 脯氨酸	Southampton[107]
H_{16}	132 缬氨酸	137 缬氨酸		
H_{19}	136 亮氨酸	141 亮氨酸	α^{136} 脯氨酸	Bibba[108]
			β^{141} 精氨酸	Olmsted[109]

出来，并发生变性沉淀，出现一系列不稳定血红蛋白病的病理变化和症状。在不稳定 Hb 中，这类变型最常见，现把血红素袋氨基酸和某些替代情况表示于图 2-17A、B、和表 2-7 中。

表 2-7 中各种氨基酸替代而产生的血红蛋白，它们的不稳定性和临床症状的严重程度取决于新替换上去的氨基酸是否为极性氨基酸，以及其侧链是否较长而能伸到分子表面。例如 Hb Bristol: $\beta_{67}(E_{11})$ 缬氨酸→门冬氨酸[96]，由于分子内部非极性的缬氨酸被极性的门冬氨酸替代，门冬氨酸和缬氨酸体积虽然相等，但它的侧链太短不能伸到分子表面，于是门冬氨酸极性侧链所带的电荷便被分子内部的 $\beta_{88}(E_7)$ 组氨酸中和，E_7 组氨酸是血红素袋内连接血红素的关键性氨基酸，结果血红素袋受到严重破坏，导致高度不稳定的 Hb 和严重的 CHBHA。另一种不稳定血红蛋白，Hb Torino: $\alpha_{43}(CD_1)$ 苯丙氨酸→缬氨酸[90]情况不同，由于缬氨酸有非极性的侧链，它虽然不与血红素接触，但仍保持血红素袋的疏水性质，所以血红蛋白的不稳定性较轻。

(2) 脯氨酸的置换：有许多种 UHb 是由于脯氨酸置换了肽链上正常的氨基酸而产生。脯氨酸是一种亚氨基酸，它不能构成肽链的 α 螺旋，而存在于螺旋段之间(62页)。若脯氨酸嵌入肽链的正常螺旋段中，则血红蛋

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

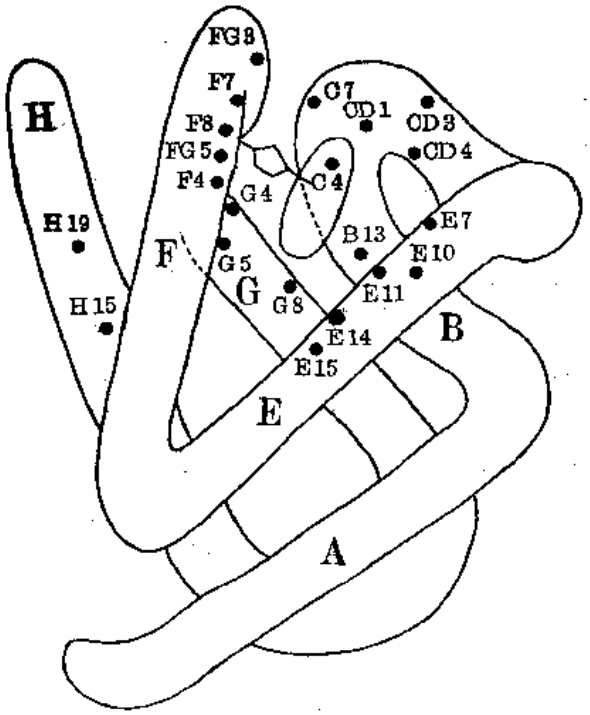


图 2-17A 血红素袋上的氨基酸示意图●表示与血红素有联系的残基

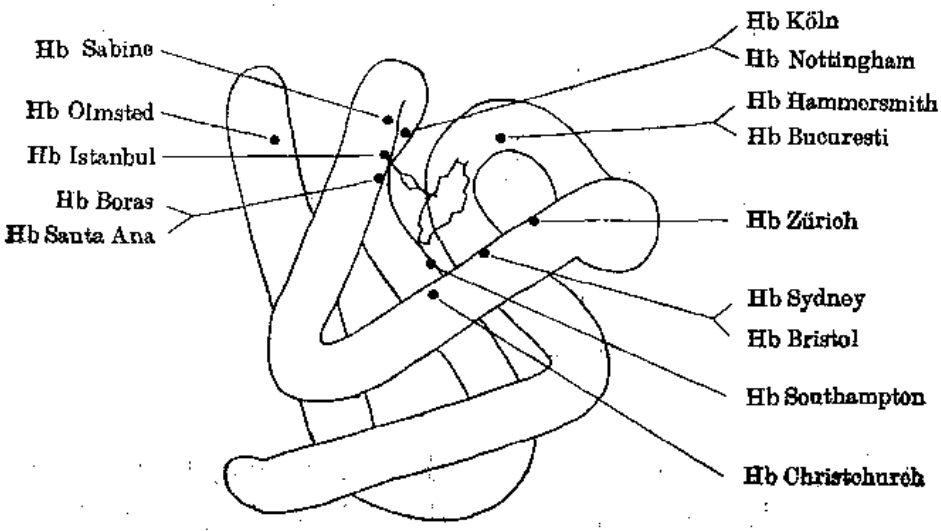


图 2-17B β链血红素袋上的氨基酸替代情况

白的构型便发生严重扰乱，产生UHb和CH BHA。例如 Hb Genoa: β_{28}(B10) 亮氨酸→脯氨酸[110] 和 Hb Duarte: β_{42}(E_6) 丙氨酸→脯氨酸[111]等。

(3) 稳定的氨基酸替代

在血红蛋白中起着稳定α螺旋的氨基酸若发生替代，螺旋便遭到破坏；如果稳定亚单位接触的氨基酸发生替代，亚单位的接触也因此削弱，促进四聚体解离为二聚体及单体，这些替代都使血红蛋白稳定性降低，产生轻度的溶血症状。下面举几个例子：

① Hb Dakar [α_{112}(G_{19}) 组氨酸→谷氨酸]：替代以后珠蛋白的G和B螺旋稳定性破坏，出现轻度溶血症状[112]。

② Hb Riverdale Bronx [β_{24}(B_6) 甘氨酸→精氨酸]：精氨酸的嵌入使E螺旋发生明显畸变，结果引起轻度的溶血[113]。

③ Hb philly [β_{35}(C_1) 酪氨酸→苯丙氨

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

酸]：正常血红蛋白中的 βC_1 酪氨酸是稳定 $\alpha_1\beta_1$ 接触的氨基酸，它与 αH_8 门冬氨酸构成一个氢键，被苯丙氨酸替代的结果氢键破裂，血红蛋白容易解离为不稳定的 α 和 β 链单体，并发生沉淀，引起轻度的溶血[114]。

(4) 氨基酸的缺失：

有许多种不稳定血红蛋白是由于肽链上缺失一个或多个氨基酸，结果 α 螺旋和链的构型受到破坏，血红蛋白稳定性降低。

① 单个或二个氨基酸缺失：缺失发生于 α 螺旋段，如 Hb Leiden: β_6 或 β_7 (A_3 或 A_4)谷氨酸缺失[115]，Hb Freiburg: β_{28} (B_5) 缬氨酸缺失[116]，Hb Tours: β_{67}(F_3)苏氨酸缺失[117] 和 Hb St. Antoine: $\beta_{74\sim75}$($E_{18\sim19}$) 甘氨酸和亮氨酸缺失[117]等(图 2-18)。

② 多个氨基酸缺失：缺失的部位局限于连接 α 螺旋段的非螺旋拐角区，如 Hb Niteroi: $\beta_{42\sim44}$ 或 $\beta_{43\sim45}$ ($CD_{1\sim3}$ 或 $CD_{2\sim4}$) 缺失[118]，Hb Tochigi: $\beta_{56\sim59}$($D_7\sim E_8$)缺失[118] 和 Hb Gun Hill: $\beta_{91\sim95}$($F_7\sim FG_2$) 缺失[119] 等(图 2-18)。

没有发现在 α 螺旋段上出现多个氨基酸缺失的异常血红蛋白，可能这种血红蛋白极端不稳定，使患者于出生前就死亡了。

上面我们介绍了导致血红蛋白不稳定的分子基础。不稳定血红蛋白变种日见增多，成

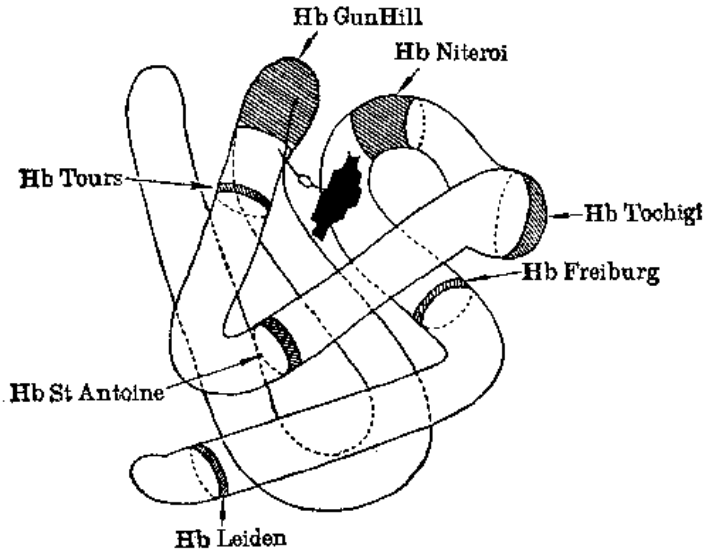


图 2-18 β 链上氨基酸缺失的情况

为异常血红蛋白中发展最快速的部分，尽管各种变种的稳定性及临床表现各不相同，但大致都可归属于上述各种不同的起因。

2) 临床特征及病因：

亨氏小体 (Heinz body) 导致的先天性非球形红细胞溶血性贫血及由于双吡咯 (游离的血色素代谢产物)排泄引起的暗褐色尿，症状的轻重不一，并常因感染或服用磺胺药等氧化性药物而加重。患者因溶血性贫血而致黄疸或脸色苍白，在急性溶血性发作期常由于硫络血红蛋白血症或高铁血红蛋白血症而出现紫绀症状。本病未发现纯合体，绝大部分患者是 UHb 与 HbA 的杂合体。不稳定 Hb 基因若与地中海贫血基因组合为双重杂合体，溶血性贫血症严重加剧，病人甚至要每月输血来维持生命[64,111]。

关于亨氏小体生成及其造成贫血的原因，目前一般认为不稳定血红蛋白结构变异的结果使水容易进入血红素袋内，水占据配合基位置，把亚铁血红素氧化为正铁血红素，生成高铁血红蛋白。另外，β_{93} 半胱氨酸的 SH 基被氧化，与细胞内的谷胱甘肽生成混合的二硫化物，生成硫络血红蛋白。由于血红蛋白发生上述的氧化变性，和血红素结合能力减

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

弱，结果血红素从异常的肽链中丢失，促使Hb四聚体解离为亚单位，而在细胞内凝集、沉淀，形成亨氏小体。亨氏小体通过混合的二硫键连结于细胞膜，结果改变了膜的硬度和功能，这种细胞难以通过脾脏的微循环，而被脾脏破坏，出现溶血症状[80,120]。

3）诊断和治疗：

本病的实验诊断可通过异丙醇试验[88]进行筛选，然后作Hb热变性试验[87]，检出不稳定血红蛋白。患者的外周血液与煌焦油蓝温育可生成包涵体[89]。由于大多数不稳定Hb的氨基酸替代没产生Hb分子的电荷变化，常规的血红蛋白电泳往往不能分离出UHb，需结合热变性试验进行鉴定[64]。

本病目前尚无特异疗法。患者忌服磺胺类及氧化药物。严重的病例可考虑切脾以延长红细胞寿命。大剂量维生素E（还原剂）治疗有一定效果[86]。

三、改变氧亲和力的血红蛋白：这类血红蛋白是指由于肽链上的氨基酸替代，而使Hb分子与O_2的亲和力增加或减少，引起其运氧功能改变的异常血红蛋白[121]。由于前面介绍过的HbM和UHb往往也出现氧亲和力特性的改变，因此难以严格区分。习惯上此类Hb是专门指那些氧亲和力改变，但又不变成高铁血红蛋白或没有热不稳定特性的异常血红蛋白。随着异常血红蛋白检定技术的改进，这类血红蛋白的发现日渐增加，目前已达20多种[6]。

前文（66页）说过，血红蛋白的氧亲和力受到Bohr效应，CO_2和DPG等配合基的浓度和Hb本身结构的影响。关于Bohr效应及配合基对Hb氧亲和力的影响，前面已经详细介绍过，这里仅讨论血红蛋白的结构变异和氧亲和力的关系。

1）分子病理学：引起血红蛋白氧亲和力增高的分子异常，主要有以下四类：

（1）构成$\alpha_1\beta_2$接触的氨基酸发生替代：血红蛋白分子的氧合（带氧）和脱氧（放氧）互相转变时，四聚体的构型要发生改变，$\alpha_1\beta_2$（或$\alpha_2\beta_1$）接触处出现位移（63页），所以此处氨基酸若发生替代，将会破坏Hb的正常构型，而有利于氧合或脱氧构型的稳定，致使血红蛋白的氧亲和力降低或增加。目前发现的氧亲和力增加的异常血红蛋白大多属于此类。例如在脱氧状态下β链G1门冬氨酸与α链G7酪氨酸形成一个氢键；而当氧合作用时β链发生位移，β_{102}(G4)门冬酰胺通过氢键与α_{94}(G1)门冬氨酸连接（图2-19）。因此β_{99}(G1)门冬氨酸若发生替代，会破坏脱氧状态构型的稳定性，血红蛋白的氧亲和力便明显升高。这类血红蛋白有Hb Yakima：β_{99}(G1)门冬氨酸→组氨酸[122]、Hb Kempsey β_{99}(G1)门冬氨酸→门冬酰胺[123]；Hb Ypsilanti：β_{99}(G1)门冬氨酸→酪氨酸[124]；Hb Radcliffe：β_{99}(G1)门冬氨酸→丙氨酸[6]等。相反，Hb Kansas：β_{102}(G4)门冬酰胺→苏氨酸[19]，由于β链的G4门冬酰胺被替换，氧合状态的构型遭到破坏，结果使血红蛋白的氧亲和力降低。这种异常Hb的血红素与血红素相

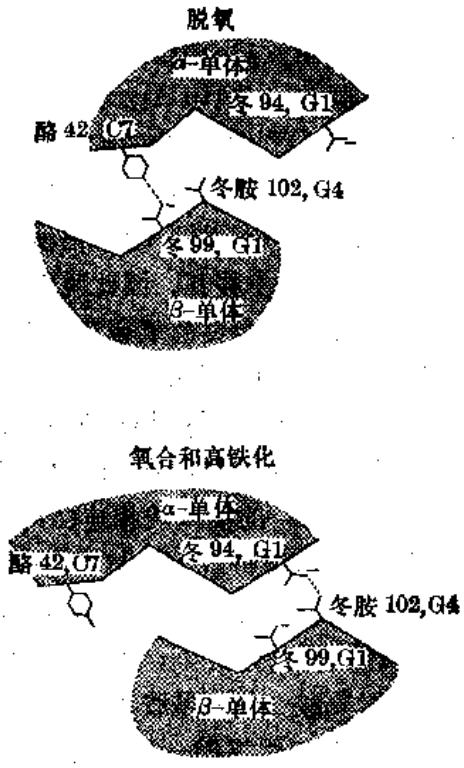


图2-19 氧合和脱氧状态下$\alpha_1\beta_2$接触的变化

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

互作用(66页)降低，Bohr 效应增大。由于四聚体构型的扰乱，Hb 容易解离为二聚体，而且热稳定性降低。

(2) C末端的氨基酸替代：在 Hb 肽链的C末端即H螺旋段终末处的氨基酸形成的盐键影响着血红蛋白的氧合-脱氧平衡。例如β链第 146 位(HC3)的组氨酸，它的咪唑侧链与 β_{94}(FG1)门冬氨酸形成盐键，稳定着脱氧状态下三维空间结构。这个氨基酸若发生替代，因缺乏咪唑基，脱氧状态的构型破坏，Hb 氧合状态的稳定性增加，氧亲和力升高。这类血红蛋白有 Hb Hiroshima: β_{146}(HC3)组氨酸→门冬氨酸[125]等。

又例如正常血红蛋白中，β_{145}(HC2)酪氨酸与 β_{98}(FG5)缬氨酸，构成盐键(图 2-2)，从而使F和H螺旋形成一个肽链的折迭袋，氧合作用期间β链 HC2 酪氨酸从袋中移出。因此β链 HC2 酪氨酸被替代后，盐键不能构成，于是 Hb 的脱氧构型受到破坏，血红蛋白的氧合一脱氧平衡趋向氧合的方向，Hb 氧亲和力增加。这类血红蛋白有 Hb Rainier: β_{145}(HC2)酪氨酸→半胱氨酸[126]和 Hb Bethesda: β_{145}(HC2)酪氨酸→组氨酸[127]等。

和上述情况相反，在 Hb Agenogi: β_{90}(F6)谷氨酸→赖氨酸[128]中，替代的赖氨酸虽然在肽链的C末端，但可以与β链 HC3 组氨酸结合，阻碍在氧合状态下β链 HC2 酪氨酸从螺旋F和H形成的袋中移开，因此脱氧的构型更为稳定，结果血红蛋白的氧亲和力降低。

(3) 连接 DPG 的氨基酸替代：血红蛋白的氧亲和力依赖于 Hb 与DPG 的相互作用，DPG 位于脱氧血红蛋白β链构成的袋中，与 β_{143}，β_{82}，β_2 和 β_1 的氨基酸相连(67页)。上述氨基酸的替代，将妨碍 Hb 与 DPG 结合，而增加氧的亲和力。例如 Hb Abruzzo: β_{143}(H21)组氨酸→精氨酸[129]；Hb Little Rock: β_{143}(H21)组氨酸→谷氨酰胺[130]；Hb Syracuse: β_{143} (H21) 组氨酸→脯氨酸[131]；Hb Rahere: β_{82}(EF6) 赖氨酸→苏氨酸[132]等。

(4) 血红素袋上氨基酸的替代：在血红蛋白分子的这个敏感区发生氨基酸替代，往往改变血红蛋白的结构和功能使血红蛋白变得不稳定，促进高铁血红蛋白生成，并可能改变氧亲和力。例如 Hb Heathrow: β_{103}(G5)苯丙氨酸→亮氨酸[105] 氧亲和力升高和 Hb Kansas: β_{102}(G4) 门冬酰胺→苏氨酸[106] 氧亲和力降低等。

2) 临床表现及病因：主要的临床特征是由于血红蛋白氧亲和力增高而致输送给组织的氧量减少，引起红细胞增多症和血红蛋白水平升高；或者由于氧亲和力降低，使动脉血的氧饱和度下降，严重者可引起临床紫绀症状和低的血红蛋白水平。余无特异的临床异常。

红细胞增多的原因，是由于组织的氧供应减少，促进肾脏分泌红细胞生成素 (erythropoietin)增加，从而使红细胞增多。红细胞代偿性增加的结果能维持组织的正常氧输送和正常的生理功能[*]。

3) 诊断和治疗：根据血液中红细胞增多，血液的氧亲和力曲线(图 2-6) 异常以及电泳分离出异常血红蛋白等，可确诊为本病。本病患者无白细胞和血小板增高或脾肿大症状，据此可与真性红细胞增多症鉴别论断。

本症不需治疗。因此确诊为本病的患者可以免受红细胞增多症常采用的化疗或同位素治疗。

除上述各种异常的血红蛋白外，有一些异常血红蛋白是由联接基因所引起，例如 Hb Lepore 由δ链的N端与β链的C端联结而成的，δβ 链的合成速率介于δ和β链之间，因此异常的 δβ 链生成比正常的β链生成减少，造成类似β地中海贫血。这种异常Hb 留待下面的β地中海贫血症中讨论。此外，还有一些异常血红蛋白是由于肽链的终止密码突变而致合成的肽链延长，例如 HbConstant Spring，其α链比正常的α链多31个氨基酸，由 172 个氨基酸构成。这种延长的 Constant

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

Spring α 肽链仅在有核的红细胞内合成，而在网织红细胞阶段不能合成[138]，这表明由于突变基因合成的 mRNA 较不稳定，导致异常 α 链的产生降低，这种异常 Hb 的临床表现和轻型的 α 地中海贫血相似[21]，这个问题在后面的 α 地中海贫血症讨论中还要介绍。

上面我们讨论了血红蛋白的结构变异和功能及临床表现的关系，随着技术的进步，研究的深入，我们已经基本上认识了异常血红蛋白病的本质。但还有一些问题目前尚不能完满地解释，例如有一些改变氧亲和力的 Hb 和不稳定血红蛋白，其结构和功能关系还不能用上述的分子病理学来说明[6,66]。血红蛋白分子病理学进展迅速，新发现的异常血红蛋白变种与月俱增，本文上面提到的典型的异常血红蛋白变种也只是从讨论问题的需要出发，而不打算对目前发现的异常 Hb 作全面罗列，要检索各种异常 Hb 的读者可以查阅有关资料[55,134,135]。

2.4.2. 地中海贫血的分子病理学

地中海贫血是指由于珠蛋白的一种或多种肽链合成速率降低而引起的遗传性血红蛋白病。可以区分为两种主要的类型：α 链合成不足的称为 α 地中海贫血；β 链缺乏的称为 β 地中海贫血。每一类地中海贫血都由许多种不同遗传亚型的疾病组成，且各种不同的地中海贫血基因又往往相互组合，或者和上面介绍的各种异常血红蛋白基因组合成双重杂合子，从而产生各种各样复杂的疾病，这些疾病称为地中海贫血综合征(thalassaemia syndromes)。它是分子病中广泛分布的一类疾病，国内有不少报道和评述[64,136~140]。

2.4.2.1. α 地中海贫血　α 地中海贫血是指 α 链的产生受到部分或完全抑制的血红蛋白病。导致 α 链生成完全抑制的 α 地中海贫血基因称为 α 地中海贫血 1(α 地$_1$)，导致 α 链部分抑制的基因叫做 α 地中海贫血 2(α 地$_2$)。此外有一种 α 链终止密码突变产生的异常血红蛋白 Hb Constant Spring，其异常 α 链的生成也受到部分抑制，其后果和 α 地$_2$ 相似，这种突变基因(Hb Constant Spring)简称为 HbCS。由上述三种基因组合可以产生两类重要的临床疾病：Hb Bart's 水肿胎儿综合征和血红蛋白H病，其中 Hb Bart's 水肿胎儿综合征是 α 地$_1$ 的纯合体，血红蛋白H病是 α 地$_1$ 与 α 地$_2$ 或 HbCS 基因的双重杂合体[141]。因此这两类 α 地中海贫血病的遗传型可表示为，Hb Bart's 水肿胎儿综合征：α 地$_1$/α 地$_1$；血红蛋白H病：α 地$_1$/α 地$_2$ 或 α 地$_1$/HbCS。α 地中海贫血在东南亚和我国发现较多，现把各种类型 α 地中海贫血介绍如下：

一、α 地中海贫血类型：

1) α 地中海贫血1(α 地$_1$)

α 地中海贫血 1(α 地$_1$)基因是导致 α 链合成完全抑制的基因。α 地$_1$ 纯合体 (α 地$_1$/α 地$_1$)出现 Hb Bart's 胎儿水肿综合征。患病胎儿在子宫内发育到 34～40 周出现严重全身水肿，死产。尸体解剖见肝脾肿大、腹水和有大量的有核红细胞。检查胎儿脐带血的血红蛋白，发现完全缺乏 HbA 和 HbF，但有大量 Hb Bart's (γ_4)，少量的 HbH(β_4) 和 Hb portland ($\zeta_2\gamma_2$)，说明体内完全缺乏 α 链。由于 Hb Bart's 氧亲和力高，造成组织供氧不足致胎儿缺氧而死亡。

α 地$_1$杂合体(α 地$_1$/α^A)又称为 α 地$_2$特征，出现轻型地中海贫血症症状：红细胞形态轻度改变，红细胞与煌焦油蓝孵育可发现少数包涵体，患者于出生时血中有 5～10%的 Hb Bart's(长大后 Hb Bart's 基本消失)，HbA$_2$ 和 F 的含量正常，体外作红细胞同位素渗入试验证明 α 链合成部分缺乏[142]。

人类血红蛋白的 α 链基因由二个紧密连锁的基因构成。所谓 α 地$_1$，目前一般认为是这二个基因的完全缺失[143]，应用 DNA 的分子杂交试验已得到了证明[134]。由于 α 链基

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

因的缺失，转录的α链 mRNA 便缺乏，因而不能通过转译合成α链。最近已从 Hb Bart's 水肿胎儿综合征的肝中分离出 mRNA，这些 mRNA 能转译合成β链和γ链，但不能产生α链[62,144]，证明胎儿缺乏有功能的α链 mRNA，这个结果和α链基因缺乏的理论是一致的。

2) α地中海贫血 2(α 地$_2$)：α地中海贫血 2(α 地$_2$) 基因是导致α链合成部分抑制的基因。α 地$_2$纯合体 (α 地$_2$/α 地$_2$) 表现轻型地中海贫血症状，新生患儿脐带血中有5～10%的Hb Bart's [21]。α 地$_2$ 杂合体(α地$_2$ /α^A)又称为α 地$_2$特征，除在新生儿脐带血中可检出1～2%的 Hb Bart's 外，成人没有任何临床症状和生化异常表现，称为静止型地中海贫血症[134]。

目前一般认为α 地$_2$ 是染色体上二个连锁的α链基因中缺失一个所引起，由于α链基因的部分缺失，致使α链 mRNA 减少，因此α链的合成部分缺乏[135]。通过 DNA 分子杂交证实α 地$_2$ 的染色体缺乏一个α链基因[145]；若进行样板 DNA 和 mRNA 的分子杂交(cDNA × mRNA)，还发现带有α 地$_2$ 基因的患者细胞中α链 mRNA 数量减少[146]，这个结果和α 地$_2$基因缺陷的假设相符合。

3) Hb Constant Spring (HbCS)：Hb Constant Spring (HbCS) 是终止密码突变而产生延长α链的异常基因(71页)。由于 HbCS 基因的作用和α 地$_2$基因相似，因此HbCS纯合体 (HbCS/HbCS)表现轻型地中海贫血症症状，患者血中含5～6% 的 Hb Constant Spring。HbCS 杂合体(HbCS/α^A)呈静止型地中海贫血症，出生时有1～2% 的 Hb Bart's，成人体内有 0.5～1%的HbConstant Spring。HbCS 主要分布在东南亚[147a]，我国也有发现[147b]。

此外还有几种由于α链终止密码突变产生的异常血红蛋白，如 Hb Icaria， Hb Koya Dora 和 Hb Seal Rock 等，这些异常 Hb 基因的纯合体至今未见报道，杂合体表现为静止型地中海贫血症，体内有 0.5～1%的异常 Hb。

二、血红蛋白H病：血红蛋白H病也是一种α地中海贫血症，是由于两种α地中海贫血基因相互作用而产生 HbH 和溶血性贫血症。此病在印度支那和中国人中发现最多[141]。

1) 临床表现：患者表现为轻度至中度贫血，脾肿大。血液学特征为大小不均的异形红细胞，网织红细胞数目通常达 5%，红细胞渗透脆性降低，当红细胞与煌焦油蓝一起温育后，可发现细胞内有一些凹凸不平的H包涵体。脾切除后的病人红细胞中有单个的较大的亨氏小体[148]。

HbH病成人患者的主要血红蛋白为 HbA，并含 5～30%的 HbH(β_4) 和少量的 Hb Bart's(γ_4)[149] (但有些患者的 Hb Bart's 含量比 HbH 高[64])，HbA$_2$ 含量通常是降低的[136]；HbH 病新生儿的脐带血有25%的 Hb Bart's 和微量的 HbH。HbH 和 Hb Bart's 在碱性缓冲液的电泳中都是快速泳动的血红蛋白，而且在 pH6.5 的条件下，HbH 是唯一向阳极迁移的血红蛋白，容易检定。

2) 遗传基础：一般认为 HbH 病患者是α 地$_1$ 和α 地$_2$ 的双重杂合体 (α 地$_1$/α 地$_2$)[149]。因此 HbH 病人生下的婴儿或是α 地$_1$杂合体(脐带血含 5～15%的 Hb Bart's)，或是α 地$_2$ 杂合体 (脐带血含 1～2%的 Hb Bart's)[150]。按照α 地$_1$是缺失二个α链基因，和α 地$_2$是缺乏一个α链基因的理论，那么在 HbH 病(α 地$_1$/α 地$_2$) 患者中应该丢失了三个α链基因，DNA 的分子杂交试验证实了这个理论[145]，而且对α链 mRNA 含量的测定表明，HbH 病患者细胞中α链 mRNA 的数量是减少的[151]。

还有一些HbH 是由α 地$_1$ 和 Hb Constant Spring 的双重杂合体(α 地$_1$/HbCS)所产生。这些患者的双亲一方是α 地$_1$杂合体，有轻型

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 2-8 α 地中海贫血

地中海贫血基因	纯合体	杂合体	双杂合体	分子遗传基础
α地$_2$	轻型地中海贫血，出生时5～10% Hb Bart's	静止型地中海贫血，出生时1～2%Hb Bart's	Hb H病，成人有5～30%的 Hb H和少量Hb Bart's	二个连锁的α链基因中缺失一个，因此转录的mRNA减少
α地$_1$	Hb Bart's水肿胎儿，80%HbBart's，少量 HbH 和 Hb portland	轻型地中海贫血，出生时 5～10% Hb Bart's，HbA_2 和 F 含量正常	HbA_2和F含量降低，出生时有 25% Hb Bart's 和微量 Hb H	二个连锁的α链基因全部缺失，导致 mRNA 缺失
HbCS	轻型地中海贫血，5～6%HbConstant Spring	静止型地中海贫血，出生时0.5～1%的 Constant Spring，1～2%Hb Bart's	同上	α链的终止密码突变(UAA→CAA)，导致mRNA减少

地中海贫血症状，HbA_2 和 F 的含量正常；另一方亲体是 HbCS 杂合体，含有少量的Hb Constant Spring[162]。在泰国大约 40% 的 HbH 病例属于这类α地$_1$和 HbCS 的双重杂合体[134]，我国也有报道[147b]。现把各种类型的α地中海贫血特点列于表 2-8。

根据上述的α地中海贫血的分子遗传学机理，我们能很好地解释在大多数种族和群体中所发现的 HbH 病，但黑人的情况有些例外。虽然轻型的α地中海贫血症在黑人中常有发现，但 Hb Bart's 水肿胎儿从未发现，HbH 病也非常罕见。对这种例外情况的解释一种可能是在黑人中α链基因的数目和其他人种不同；另一种可能是黑人的α地中海贫血基因所缺失的遗传物质数量有区别，例如假使黑人α地中海贫血基因的缺失扩大到ζ链基因(胚胎期间的类α链基因，见70页)，那么这种α地中海贫血纯合体胎儿，在妊娠的早期，就可能因缺乏胚胎血红蛋白Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$)，而在胎儿的早期死亡[61]。

3) 分子病理学：HbH 是β链的四聚体(β_4)，它的产生是由于α地中海贫血基因(或 Hb Constant Spring 基因)导致α链合成缺乏，合成的α链和β链的比率为 0.4:1[153]，结果相对地多余的β链便聚合为四聚体(β_4)，即 HbH。同样，相对多余的γ链也聚合成四聚体(γ_4)，即 Hb Bart's。因此在HbH病人体内总伴随有 Hb Bart's。

关于α链合成缺乏的原因，一般认为是由于缺乏全部或部分的α链基因，因此在α地中海贫血(HbH 病)中，其异常仅仅是合成速率的降低，而没有肽链本身结构的异常[140]。对 HbH 患者细胞中的 mRNA 进行测定，结果证明其 mRNA 数量降低[151]，但未发现其功能有任何异常[154]。但是早年曾认为地中海贫血可能由于基因突变，改变了肽链的化学结构，因而影响肽链的合成速度[155]。虽然在地中海贫血中至今尚未发现这种结构异常的肽链存在，但这种假说也不是不可能的。理由是：第一，发现结构异常的Hb Constant Spring 基因，具有类似α地中海贫血的降低肽链合成速率的特性；第二，最近发现在 HbH 病人血中有游离的α链，也许是由于这些游离的α链有异常的结构，因而不能正常地与β链结合，结果β链多余而聚合为 HbH[44]。

HbH 具有高的氧亲和力，没有 Bohr效应，在正常生理条件下不能释放氧，失去血红蛋白正常的运氧功能，因此 HbH 含量较高将对病人产生有害影响。更重要的是 HbH 是一种不稳定血红蛋白，可能由于 HbH(β_4)比 HbA 含有较多的—SH 基，—SH 基的氧化导致 β_4 解离为β链，而游离的β链不能稳定存在于红细胞中，结果沉淀聚积，附着于细胞膜上，形成红细胞的H包涵体[156]。H包涵体的形成使红细胞硬度增加，细胞膜受损害。这样的红细胞不易通过脾脏的网状内皮组织，便在那里发生断裂或破坏，产生溶血性贫

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

血症状[141]。

三、α地中海贫血和其他异常Hb的组合：除上述的α地$_1$和HbCS组合而产生HbH病外，α地中海贫血还可以和多种Hb变种组合而产生各种各样的地中海贫血综合征。

1）α地中海贫血和α链Hb变种的组合：

（1）α地中海贫血和HbQ组合：这种双杂合体(α地$_1$/αQ)发现于亚洲[157]，临床症状与HbH病相似，血红蛋白由HbH、Bart's、Q和Q$_2$($\alpha_2^Q\delta_2$)构成，而没有HbA、A$_2$和F，表明病人的α地中海贫血基因完全压抑α链合成，结果多余的β和γ链聚合为HbH和Bart's。

（2）α地中海贫血和HbI组合：这种双杂合体(黑人α地/αI)发现于黑人[158]，临床症状较轻，血红蛋白约含有70%的HbI($\alpha_2^I\beta_2$)和大约30%HbA。说明黑人的α地中海贫血基因和上面的那种完全压抑α链合成的情况不同，它只是部分压抑α链的合成。

2）α地中海贫血和β链Hb变种的组合：

（1）α地中海贫血和HbE组合：α地$_1$、α地$_2$和HbCS基因往往会和分布在相同的地理群体中的HbE基因组合成各种双重杂合体，而表现出不同的临床症状和Hb型式[141]，见表2-9。

表2-9 α地中海贫血——HbE综合征

基因型	临床表现	血红蛋白型式
α地$_1$特征—HbE特征	正常	A+19%E
α地$_2$特征—HbE特征	正常	A+26%E
α地$_1$特征—HbE纯合体	和纯合体HbE相同	E
α地$_2$特征—HbE纯合体	和纯合体HbE相同	E
α地$_1$/α地$_2$—HbE特征	中间型地中海贫血	A+13%E+Bart's
α地$_1$/HbCS—HbE特征	中间型地中海贫血	A+13%E+Bart's+Constant Spring
α地$_2$/HbCS—HbE特征	中间型地中海贫血	A+20%E+Bart's+Constant Spring

从表2-10看出α地中海贫血和HbE组合的结果临床症状通常反而减轻，HbE含量也比单纯HbE杂合体的25～49%HbE的含量明显降低。

（2）α地中海贫血和HbS组合：这种病人已在沙特阿拉伯[159]和加纳人[160]中发现，和组合HbE结果相似，病人的HbS含量降低，临床症状较轻。例如沙特阿拉伯的一例儿童患者是纯合体HbS和α地$_1$、α地$_2$的组合，其基因型表示为：α地$_1$/α地$_2\beta^S/\beta^S$。这种组合的结果，患者的血红蛋白除HbS外，还有43.7%HbF和14%的Hb Bart's，可能由于体内有大量的HbF，所以病人的症状和镰变危象均比镰形细胞贫血纯合体明显减轻。

α地中海贫血基因和β链Hb变种组合后能降低这些Hb变种的含量，其原因可能是由于α地中海贫血基因的作用，使α链合成受到限制，这些有限的α链与正常β链(β^A)的组合比与β^E或β^S链等的组合更为有利，因而限制HbE和HbS的合成，改善临床症状。

（3）α地中海贫血和β地中海贫血组合：

有一些地中海贫血病人是由α地中海贫血基因和β地中海贫血基因组合的结果[161,162]，他们表现为轻型的地中海贫血症，HbF和A$_2$正常或仅轻微升高。肽链的合成研究证明病人的α/β生产比率是相等的，红细胞寿命正常[148]。甚至当α地中海贫血基因和β地中海贫血纯合体（重型地中海贫血症）组合时，也能使症状明显减轻[163]。

2.4.2.2. β地中海贫血　β地中海贫血是指β链的合成受到部分或完全抑制而产生的一组血红蛋白病。导致β链生成部分抑制

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

的基因称为 β^+ 地中海贫血(β^+地)，导致β链完全抑制的基因称为 β^0 地中海贫血 (β^0地)；在 β^+地中海贫血和 β^0地中海贫血中又存在着多种不同的亚型。如果肽链合成的抑制不仅发生在β链，而且涉及δ链的话，由此产生的血红蛋白病称为 $\delta\beta$ 地中海贫血。又根据δ链和β链是完全抑制还是部分抑制而区分为 $\delta\beta^0$ 地中海贫血和 $\delta\beta^+$地中海贫血。

此外，有一种由联接基因产生的异常血红蛋白 Hb Lepore，它的异常肽链($\delta\beta$ 链)合成速率显著降低，因此δ链和β链的产生受到抑制，表现出和 $\delta\beta^0$地中海贫血相似的症状，称为 Hb Lepore。

β和 $\delta\beta$ 地中海贫血各种主要的类型列于表 2-10中。

一、β地中海贫血的分类

表2-10 β 地 中 海 贫 血

类 型	纯 合 体	杂 合 体	分子遗传基础
β^+地	重型地中海贫血，HbA↓，HbF↑	轻型地中海贫血，HbA_2↑	基因存在 β mRNA 显著缺乏
β^+地 (高 F)	中间型地中海贫血，HbA↓，HbF↑	轻型地中海贫血，5～12% HbF，HbA_2↑	没有研究资料
β^0地	重型地中海贫血，无 HbA，基本上为 HbF	轻型地中海贫血，HbA_2↑	基因存在，可区分为： i β mRNA 缺失 ii 无功能的 β mRNA iii β mRNA 转译缺陷
$\delta\beta^0$地	重型地中海贫血，无 HbA 和A_2，100% HbF	轻型地中海贫血，5～20% HbF，HbA_2 正常	β 基因缺失 δ 基因可能缺失 βmRNA 缺失
$\delta\beta^+$地	未报道	轻度血液变化，HbF 和 HbA_2 正常水平	基因存在
Hb Lepore	重型地中海贫血，无 HbA 和A_2，75% HbF，25% Hb Lepore	轻型地中海贫血，HbF↑，Hb A_2↓ 5～15% Hb Lepore	β-δ 联接基因，类 βmRNA 减少

从表 2-10 看出，β地中海贫血的遗传和临床表现比α地中海贫血更为复杂，可以根据其临床表现或根据肽链生成受抑制情况进行分类。

1）按临床表现分类[164]：

(1) 重型地中海贫血症 (thalassemia major)，又称为库理氏(Cooley)贫血症。临床症状：患儿出生后头几个月便出现严重的进行性溶血性贫血和面色苍黄、腹泻、发热、食欲减退、体重减轻、代谢状态增高、肝脾肿大等临床症状，依靠输血维持生命，通常 20 岁前死亡。由于颅面骨骨髓增生，产生特殊面容 (Doun 氏面容)：头大、眉距增宽、鼻塌和颧骨突起等。血液学检查：呈小细胞低色素性贫血血象、红细胞大小不均、红细胞渗透性脆性降低、有 10～35%的靶形细胞、有核红细胞增多、骨髓增生、白细胞和血小板数稍升高。脾切除后的病人有 8～12% 的红细胞出现包涵体，未切脾病人红细胞中也偶有发现。血红蛋白分析：血红蛋白可降低到 2～3 克%，HbF含量明显增高，大多为 50～90%，HbA_2 绝对含量不增加，但 A_2:A 比率升高[146]，可发现游离的α链[164]。X线表现：由于骨髓增生，骨质受侵蚀，致掌骨及指骨骨质疏松，骨髓腔增宽，骨皮质变薄，头颅顶部内外板变薄，有短发样骨刺形成。

(2) 中间型地中海贫血症(thalassemia intermedia)：临床表现较重型患者轻，病程较为良性，常能活至成年期，病人面色苍黄，肝脾肿大，表现为大小不均的异形红细胞血症，红细胞脆性降低，有 5～10%的 靶 形 细 胞，HbF 含量明显升高，通常为 40～80%，HbA_2

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

也升高，达 4～5%[139]，中度贫血，血红蛋白 6～8%，常不需输血治疗。

（3）轻型地中海贫血：可有轻度贫血、黄疸和脾肿大、低色素、小细胞血象，有0～10%的靶形细胞，红细胞脆性常降低。本病的特征为 HbA_2 明显增高达 3.5～8%，有半数病人 HbF 升高约 1～3%，个别可能高于 5%。不需治疗。

2）按肽链生成受抑制情况分类[134]：

（1）β^+地中海贫血：β^+地中海贫血是指β链合成部分受抑制而产生的疾病。有二种不同的遗传亚型：β^+地、β^+地(高 F)。β^+地纯合体(β^+地/β^+地)临床表现为重型地中海贫血症。β^+地（高 F）的纯合体呈中间型地中海贫血症，症状比前者明显减轻。二种 β^+地中海贫血的杂合体均患轻型地中海贫血症，它们可通过 Hb 测定来鉴别诊断：β^+ 地杂合体 HbA_2、β^+地（高 F）杂合体 HbA_2 和 HbF 均升高，HbF 含量达 5～12%。

β^+ 地中海贫血的缺陷不是由于基因(DNA)缺失，而是 DNA 转录 mRNA 发生异常，mRNA 产生不足，应用核酸分子杂交(cDNA×mRNA)证明患者的β链 mRNA 含量降低[140]，而β链合成的起始、延伸和终止都是正常的[166]。

（2）β^0 地中海贫血：β^0 地中海贫血（β^0地）是指β链的生成完全抑制而产生的贫血症。β^0 地纯合体临床表现为重型地中海贫血症，HbA 完全缺失；杂合体呈轻型地中海贫血症，HbA_2 含量升高。

应用核酸杂交技术证明 β^0 地纯合体的β链基因是存在的，只是转录 mRNA 过程存在严重的缺陷，因此β链不能生成[167]。根据β链的 mRNA 缺陷的性质可分为三类：①β链 mRNA 不能生成，例如应用核酸杂交技术证明巴基斯坦的 β^0 地中海贫血病人的β链 mRNA 完全缺乏[167]；②生成的β链 mRNA缺乏功能，例如对中国人的β^0 地中海贫血病例的分析表明，患者的骨髓和网织红细胞中有相当数量的β链 mRNA[168]；③虽合成了有功能的 mRNA，但因转译缺陷，β链不能生成，例如意大利弗拉拉(Ferrara)地区地中海贫血病人的β链 mRNA，需要加入正常人网织红细胞的可溶成分，方有合成β链的活力[169]。

（3）$\delta\beta^0$ 地中海贫血：$\alpha\beta^0$ 地中海贫血又称为 F 地中海贫血，是指δ链和β链生成的完全抑制所致的疾病。$\delta\beta^0$ 地纯合体临床表现为重型地中海贫血症，因为δ链和β链的合成完全受抑制，患者的血红蛋白仅含有 HbF；杂合体呈轻型地中海贫血症状，HbF升高到 5～15%，HbA_2 含量正常。

DNA 杂交试验证明δ和β基因缺失，因而没有β链 mRNA[134]。对 β^0地和 $\delta\beta^0$ 地双重杂合体(β^0地/$\delta\beta^0$ 地）病人进行血红蛋白合成研究，证明患者不能生成β链[170]。

$\delta\beta^+$地中海贫血：较少见，是指δ链和β链生成部分抑制所致的疾病。$\delta\beta^+$ 地中海贫血纯合体尚未见报道。$\delta\beta^+$ 地杂合体呈轻度血液变化，由于δ、β链仅轻度抑制，患者血中的 HbA、HbF 及 HbA_2 含量均正常。虽然尚未进行 DNA 分子杂交试验，但根据上海发现$\delta\beta^+$地中海贫血组合 HbS 的病例，由于患者血中含正常的 HbA 和 HbA_2，说明有δ和β链的合成，由此可以推论δ和β链的基因是存在的[168]。

（4）血红蛋白 Lepore：Hb Lepore 是由于联接基因产生的异常血红蛋白。Hb Lepore纯合体的临床表现为重型地中海贫血症，血红蛋白由 75%HbF和 25%Hb Lepore 构成，没有 HbA；杂合体呈轻型地中海贫血症，血红蛋白主要是 HbA，并含有 5～15% Hb Lepore，HbF 升高，HbA_2 降低。

血红蛋白合成研究发现$\delta\beta$链在骨髓细胞中产生，但在网织红细胞中没有$\delta\beta$链的合成[171]。说明联接基因转录的$\delta\beta$ mRNA 可能不稳定，因而在发育的网织红细胞中$\delta\beta$ mRNA 失活，$\delta\beta$链不能合成[172]。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

此外，还有 γβ 地中海贫血、δ 地中海贫血[140]等，因报道极少，不予介绍。

3) β地中海贫血和β链 Hb 变种的组合

(1) 镰形细胞-地中海贫血症：本病患者是HbS基因和β地中海贫血基因的双重杂合体，因组合不同类型的β地中海贫血基因而表现不同的临床症状。与β° 地中海贫血组合(HbS/β° 地) 结果与镰形细胞贫血症相似，出现严重的贫血和镰变危象，血红蛋白基本上是 HbS，并有 HbF 和 HbA_2 增多，没有 HbA。当 HbS 和 β^{+}地中海贫血组合(HbS/β^{+}地)，临床症状通常比镰形细胞贫血症轻，血红蛋白大约含有 70%HbS 和 25%HbA。我国广东发现的镰形细胞地中海贫血症属于后一种类型(HbS/β^{+}地)[66]。上海发现的则是属于镰形细胞贫血症复合 $\delta\beta^{+}$地中海贫血症，虽然也是双重杂合体，但和上述各类比较，发现患者具有 HbA，这可以区别于 $\delta\beta^{\circ}$地和 β°地；又由于患者 HbF 含量升高，HbA_2 含量偏低而区别于 β^{+}地中海贫血；酸洗脱呈不均匀 F 细胞，又可以区别于遗传性持续性胎儿血红蛋白血症(HPFH)(表2-11)。

表 2-11 HbS——地中海贫血症

基因型	血红蛋白 (%)				临床特征
	HbS	HbA	HbA_2	HbF	
β^{S}/β° 地	90	无	↑	↑	镰状细胞贫血症，早期死亡
β^{S}/β^{+} 地	70	20	↑	↑	同上，通常症状较轻，活到成年
$\beta^{S}/\delta\beta^{\circ}$地	>90	无	正常	↑	同上
$\beta^{S}/\delta\beta^{+}$地（上海发现病例）	65.4	15.1	正常	↑	红细胞镰变阳性，贫血史，症状较上述轻

(2) HbE-地中海贫血症：本病患者是HbE和β地中海贫血基因的双重杂合体(HbE/β°地)，我国也有发现[76]，临床表现与β地中海贫血症纯合体相似，血红蛋白由 HbE、HbF 和 HbA_2 构成，但没有 HbA。

(3) 不稳定 Hb-地中海贫血症：本病患者是不稳定血红蛋白(UHb)与地中海贫血的双重杂合体(UHb/β^{+}地)，我国最早报道[64]。患者临床表现和重型地中海贫血十分类似：严重贫血，HbF 显著升高达 16.5%，HbA_2 降低。

二、β地中海贫血的分子病理学

β地中海贫血尽管可以划分为各种不同的类型，临床表现也各式各样，但这些疾病的分子病理学是类同的，都是由于珠蛋白链合成的不平衡，即由于β链生成受到压抑，体内α链便相对过量，血红蛋白生成的这种严重混乱，结果产生严重无效的红细胞生成，溶血危象，HbF 合成的持续性升高和红细胞增生，因而导致包括骨髓和容貌变形，高代谢状态，特殊血象和贫血等一系列的临床症状。下面分别介绍。

1) 肽链的不平衡：近代进行了大量的关于β地中海贫血患者珠蛋白链合成的体外研究工作[4]，证实了β地中海贫血中肽链的明显不平衡[178]。例如通过测定在各种β地中海贫血症的网织红细胞中，同位素标记的氨基酸渗入 HbA(含有α链和β链) 和 HbF (有α链，无β链) 的珠蛋白的速度，可以换算出α链和β链合成的速率，表示于图 2-20 中。

从图 2-20 看出，在 β^{+}地中海贫血症中，α链的合成速率超过β链好几倍，在 β°地中海贫血症中情况更严重，结果过量的α链因没有β链相组合而游离释放出来。

2) 无效的红细胞生成：释放出来的游离α链高度不稳定，容易在红细胞先质 (red-cell precursor) 内沉淀。最近发现红细胞先质内存在分解过量的α链的酶[174]，但在纯合体中由于α链过多的数量大大超过了红细胞先质中酶的分解能力，结果许多α链发生沉淀，在细胞内生成大量的包涵体，妨碍骨髓的正常发育和红细胞先质从骨髓中释放，造成无效的红细胞生成[184]，成为β地中海贫血症最严重的致病因素。过量的α链除了可能因形成包涵体而干扰红细胞的生成外，还可能

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

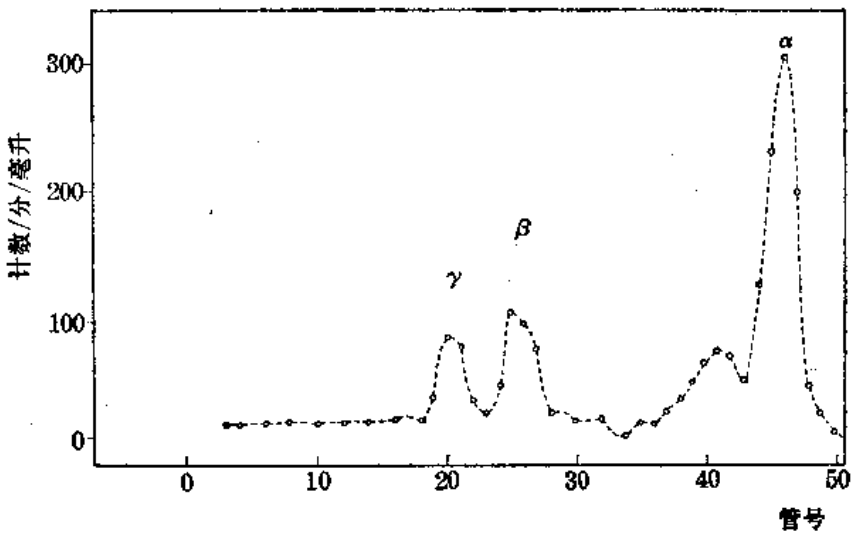


图 2-20 ^{14}C-亮氨酸渗入珠蛋白肽链的比较

是由于过量的α链抑制了患者红细胞先质中DNA的合成，从根本上限制了红细胞的生成[175]。

3）溶血性贫血：另外，有一部分带包涵体的细胞可能从骨髓中释放出来，这些红细胞由于包涵体的沉着，损伤了细胞膜，改变细胞膜的通透性和硬度，通过脾窦时或在网状内皮系统中被破坏，红细胞寿命缩短，加上无效的红细胞生成导致患者出现贫血和脾肿大的症状[148]。

4）HbF持续升高：各种类型的β地中海贫血均出现HbF生成的持续性增高。HbF在β地中海贫血病人红细胞中的分布是不均质的，即有些红细胞HbF含量较高，有些较低，HbF含量越高的红细胞寿命越长[176]。可能由于这些细胞合成较大量的γ链，它们在红细胞先质中与过量的α链结合，而减少游离α链沉淀所引起的危害。因此含有HbF的细胞能更有利地生存，应用这种代偿适应和细胞选择机制（mechanism of celluar selection）可以合理地解释β地中海贫血中HbF持续性升高的现象[184]。

5）骨髓增生：在β地中海贫血症中寿命长的红细胞含有大量的HbF，由于HbF氧亲和力增高，这些细胞因此有高的氧亲和力，加上β地中海贫血本身的严重贫血，导致严重的组织缺氧，结果刺激肾分泌红细胞生成素，使患者呈高代谢状态，骨髓增生活跃，引起骨胳的畸形[184]。

综合上述分子病理学资料，可以看到β地中海贫血的病因根本上是由于肽链合成不平衡，α链过多的缘故。因此肽链合成不平衡的增加，例如β地中海贫血与β链异常Hb组合，由于两种异常Hb基因相互作用的结果，患者症状加重；相反与α链异常的Hb组合，例如β地中海贫血和α地中海贫血组合，由于两种异常Hb基因相互抵消，肽链不平衡降低，症状减轻。

三、β地中海贫血的诊断和治疗

本病的诊断可以根据临床表现，血液学检查，血红蛋白分析和家族调查等资料全面分析鉴定。有关的临床表现及血液学检查已在β地中海贫血的临床分类(89页)中介绍。有关血红蛋白组成和遗传缺陷的特征可参考表2-11。

通过上述的资料分析，不难诊断出地中海贫血症，但从表2-11看出，临床症状相同的疾病往往是由不同的遗传型所产生的。因此需要进一步鉴别诊断，主要依靠家族调查和血红蛋白的分析。一方面可以根据患者血红蛋白的组成情况，另一方面可根据其双亲的特征而诊断出患者的遗传亚型。此外，对于

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

组合异常结构 Hb 的重型地中海贫血（如 HbE 地中海贫血、HbS 地中海贫血等），则可根据患者及其一方亲体中分离出异常 Hb 而明确诊断。

近年来采用血红蛋白肽链体外合成研究或 mRNA 测定有助于地中海贫血症的病因的认识，也可帮助诊断。此外，应用肽链生物合成或分子杂交技术[177]，以及最近报道的用限制性内切酶检查肽链基因的方法[177a]，已能对母体内的地中海贫血症纯合体胎儿作出生前诊断。

本病目前尚无有效的疗法。重型地中海贫血需采用支持疗法，反复输血以维持血红蛋白 10 克%为度[178]。但长期输血会引起心肌铁血黄素沉着症，终致充血性心力衰竭[61]。应用铁螯合剂去铁胺（desferrioxamine）0.5～1.0克/日，帮助铁的排泄，取得较满意的效果[170]。脾脏明显肿大并有脾功能亢进的患者施行脾脏切除，可使症状缓解[180]。随着对β地中海贫血病因的认识和科学技术的进步，预计将来可通过替换缺陷的或补充缺失的基因，补充或活化β链 mRNA，刺激γ链的合成或抑制α链生成等途径，克服β地中海贫血患者肽链的不平衡，达到治疗的目的。

四、遗传性持续性胎儿血红蛋白

遗传性持续性胎儿血红蛋白(HPFH)是另一种地中海贫血综合征，其特征为β和δ链合成的缺陷，以及 HbF 的持续性增加。

1）临床表现：HPFH 纯合体和杂合体的临床表现均为良性，仅因 HbF 有高的氧亲和力而引起轻度的红细胞增多症，余无异常症状。HbF 在红细胞中分布均匀，因此容易和其他地中海贫血所表现的 HbF 不均匀分布状况相区别。

2）分类：本病主要发现于黑人和希腊的种族，有近十种不同的亚型[184]，主要的类型摘录于表 2-12中。

表 2-12 遗传性持续性胎儿血红蛋白[4,184]

类型	γ链构成	HbF 含量		缺失的基因
		纯合体	杂合体	
黑人典型 HPFH	$^{G}\gamma^{A}\gamma$	100%	20～30%	δ和β基因
黑人非典型 HPFH	$^{G}\gamma$	未发现	5～15%	δ、β和$^{A}\gamma$基因
希腊型HPFH	$^{A}\gamma$	未发现	15～20%	$^{G}\gamma$基因

从表 2-12 看到黑人中典型的 HPFH 纯合体有 100%HbF，杂合体的 HbF 含量 20～30%，非典型的杂合体 HbF 仅 5～10%；希腊人中未发现 HPFH纯合体，杂合体中HbF 含量较低，约 10～20%[4]。按 HbF 的γ链构成分类，在黑人的典型 HPFH 中，γ链由 $^{G}\gamma$ 和 $^{A}\gamma$ 构成，非典型的仅含有 $^{G}\gamma$[184]，希腊型中则单由 $^{A}\gamma$ 构成[181]。

3）病因分析：本病的病因曾假设是β链操纵基因的缺陷，因此β链结构基因不能转录β链 mRNA，不能合成β链却连续合成γ链，导致 HbF 持续性升高[182]。但目前更盛行的是认为本病由于β链结构基因的缺失[183]。人类非α链基因在染色体上的排列是$^{G}\gamma^{A}\gamma\delta\beta$，由于基因缺失部位的不同而产生不同的结果，可以表示于图 2-21 中[181]。

图 2-21①表示黑人的典型 HPFH 的基因缺失情况，由于δ和β基因缺失，因而不能合成δ和β链，但能产生 $^{G}\gamma$ 和 $^{A}\gamma$ 链。图2-21②表示黑人非典型 HPFH，由于δ、β和 $^{A}\gamma$ 基因的缺失，因此只能合成 $^{G}\gamma$ 链，图 2-21③表示希腊型 HPFH 情况，由于缺失 $^{G}\gamma$ 基因，所以患者 HbF 的γ链仅由 $^{A}\gamma$ 链构成。

本病患者虽因δ、β基因缺失，不能合成δ和β链，但体内合成了大量的γ链，充分代偿

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

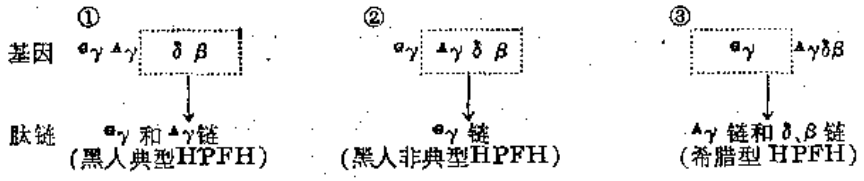


图 2-21 HPFH 的基因和肽链缺陷

β链和δ链的缺乏，克服了α链和非α链合成的不平衡，因此除出现持续性的高HbF外，并不表现有害的临床症状。

前面说过，$\delta\beta^{\circ}$ 地中海贫血也是由于δ和β基因的缺失所致，而且患者的血红蛋白型式和黑人典型的 HPFH 相似，但临床症状却完全不同，$\delta\beta^{\circ}$地中海贫血症纯合体中，表现为重型地中海贫血症，两者的差别也许是由于在 $\delta\beta^{\circ}$ 地中海贫血症纯合体中，遗传物质的缺失超过δ和β基因的范围，而且影响γ基因的功能，减少γ链的代偿能力，产生地中海贫血中的肽链不平衡，因而造成严重的后果[61]。

结 束 语

血红蛋白是研究得最透彻的蛋白质之一，对血红蛋白结构的认识已深入到探讨原子空间排列的程度。通过血红蛋白结构和功能关系的研究，目前不但对血红蛋白正常功能的分子基础有了明确的认识，并可能预见任何一种结构的改变对其功能产生怎样的影响。血红蛋白病有两类：由于血红蛋白结构异常引起的异常血红蛋白病和由于血红蛋白合成数量的抑制而产生的地中海贫血症。异常结构的血红蛋白每年发现数十种，它们的产生可以用控制血红蛋白合成的 DNA 上碱基的变化来解释；血红蛋白合成不足的原因可以从缺乏相应的 DNA 或 mRNA 来分析。对这些血红蛋白病的研究为蛋白质结构、功能、生物合成、遗传控制、发育分化和分子病机理的阐明提供宝贵的资料。血红蛋白病目前尚无有效的治疗方法，但已经有了多种可靠的产前诊断技术，随着研究的进展，可望将来能通过替换缺陷的血红蛋白基因或移入缺乏的mRNA等途径根治血红蛋白病。

参 考 文 献

[1] Pauling, R et al: Sickle cell anemia, a molecular disease, Science, **110**: 543, 1949

[2] Perutz, MF: Structure and mechanism of hemoglobin, Br. Med. Bull., **32**: 195, 1976

[3] Lehmann, H and Huntsman, RG: Hemoglobinopathies, In "The Metabolic Basis of Inherited Disease" Edited by JB Stanbury, JB Wyngaarden, and DS Fredrickson, New York, McGraw-Hill Book Company, 1974, pp. 308～325

[4] White, JM: Haemoglobin variation, In"The Biochemical Genetics of Man" Edited by DJH Brook, and O Mayo, London, Academic Press, pp. 477～542, 1972

[5] Perutz, MF et al: Threedimensional fourier synthesis of horse oxyhaemoglobin at 2.8 Å resolution Ⅱ The atomic model, Nature, **219**: 131, 1968

[6] Bellingham, AJ: Hemoglobins with altered oxygen affinity, Br. Med. Bull., **32**: 234, 1976

[7] Kilmatin, JV and. Rossi-Bernardi, L: Interaction of hemoglobin with hydrogen ions, carbon dioxide, and organic phosphates, Physiol. Rev., **53**: 836, 1973

[8] Kilmatin, JV: Interaction of hemoglobin with protons, CO_2 and 2,3-diphosphoglycerate, Br. Med. Bull., **32**: 209, 1976

[9] Kilmatin, JV et al: Direct measurement of the pK values of an alkaline Bohr group in human hemoglobin, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **70**: 1246, 1973

[10] Perutz, MF: Stereochemistry of cooperative effects in hemoglobin, Nature, **228**: 726, 1970

[11] Roughton, FJW: Some recent work on the interactions of oxygen, carbon dioxide and hemoglobin, Biochem. J., **117**: 801, 1970

[12] Arnone, A: X-ray studies of the interaction of CO_2 with human deoxyhaemoglobin, Nature, **247**: 143, 1974

[13] Perrella, M et al: Identification of the high

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

and low affinity CO_2-binding sites of human hemoglobin, Nature, **256**: 759, 1975

[14] Arnone, A: X-ray diffraction study of binding of 2,3 diphosphoglycerate to human deoxyhemoglobin, Nature, **237**: 146, 1972

[15] Baldwin, JM: Structure and function of haemoglobin, Prog. Biophys. Mol. Biol., **29**: 225, 1975

[16] Stamatoyannopoulos, G and Nute, PE: Genetic control of hemoglobin, Clin. Haematol., **3**: 251, 1974

[17] Wood, WG: Haemoglobin synthesis during human fetal development, Br. Med. Bull., **32**: 282, 1976

[18] Huehns, ER and Farooqui, AM: Oxygen dissociation properties of human embryonic red cells, Nature, **254**: 335, 1975

[19] Kamuzora, H and Lehmann, H: Human embryonic hemoglobins including a comparison by homology of the human ξ and α chains, Nature, **256**: 511, 1975

[20] Steinheider, G et al: Embryonic ε chains of mice and rabbits, Nature, **257**: 714, 1975

[21] Weatherall, DJ and Clegg, JB: Molecular genetics of human hemoglobin, Ann. Rev. Genet., **10**: 157, 1976

[22] Kinderlerer, J et al: Thermal denaturation of human hemoglobin, Biochem. J., **119**: 66p, 1970

[23] Huisman, THJ and Dozy, AM: Studies on the heterogeneity of hemoglobin: IV. chromatographic behavior of different human hemoglobin on anion-exchange cellulose (DEAE-cellulose), J. Chromat., **7**: 180, 1962

[24] Holmquist, WR and Schroeder, WA: Properties and partial characterization of adult human hemoglobin Alc, Biochem., Biophys. Acta, **82**: 699, 1964

[25] Schroeder, WA et al: Hemoglobin F, an acetyl-containing hemoglobin, Biochem. Biophys. Acta, **63**: 532, 1962

[26] Marti, HR et al: Haemoglobin Koelliker: A new acquired hemoglobin appearing after severe homolysis: $\alpha_2$minus 141 Arg β_2, Acta Haemat., **37**: 174, 1967

[27] Charache, S and Weatherall, DJ: Fast hemoglobin in lead poisoning, Blood, **28**:377, 1966

[28] International Hemoglobin Information Center (IHIC): Variants of Hemoglobins, Augusta, Georgia, 1979

[29] Harris, H: Genetic heterogeneity in inherited disease, J. Clin. Pathol., **27**: (suppl)32, 1974

[30] Huehns, ER: The structure and function of hemoglobin clinical disorders due to abnormal hemoglobin structure, In "Blood and Its Disorders", Edited by RM Hardisty and DJ Weatherall, Oxford, Blackwell, 1974, pp. 526~629

[31] Weatherall, DJ et al: Linkage relationships between β- and δ-structural loci and African forms of β thalassaemia, J. Med. Genet., **13**: 20, 1976

[32] Brimhall, B et al: Multiple alpha-chain loci for human hemoglobin, clin. Res., **18**: 184, 1970

[33] Huisman, THJ et al: Evidence forfour nonallelic structural. gene for the γ-chain of human fetal hemoglobin, Biochem. Genet., **7**: 131, 1972

[34] Ottolenghi, S et al: Human globin gene analysis for a patient with $\beta^0/\delta\beta^0$-thalassemia, Proc. Natl, Acad. Sci. USA, **72**: 2294, 1975

[35] Hunt, LT and Dayhoff, MO: Table of abnormal human globins, Ann. NY. Acad. Sci., **241**: 722, 1974

[36] Lehmann, H and Carrell, RW: Variations in the structure of human hemoglobin, Br. Med. Bull., **25**: 14, 1969

[37] Bookchin, RM et al: Structure and properties of hemoglobin C Harlem, a human hemoglobin variant with aminoacid substitution in 2 residues of the β-polypeptide chain, J. Biol. chem., **242**: 248, 1967

[38] Konotey-Ahulu, FID et al: Haemoglobin Korle-Bu(β^{73} Aspartic acid→Asparagine), J. Med. Genet., **5**: 107, 1968

[39] Gossens, M et al: Hemoglobin C Ziguinichor $\alpha_2^A\beta_2^6$ (A_2) Glu→Val, 58 (E_2) Pro→Arg. The second sickling variant with amino acid substitutions in 2 residues of the β peptide chain, FEBS Lett., **58**: 149, 1975

[40] Marengo-Rowe, AJ et al: Hemoglobin Dhofar-Anew variant from Southern Arabia, Biochem. Biophys. Acta, **168**: 58, 1968

[41] Adams, JG and Heller, P: Hemoglobin Arlington Park (β^6 Glu-Lys, 95 Lys-Glu): An electrophoretically "silent" hemoglobin variant with two amino acid substitutions in the same polypeptide chain, Blood, **42**: 990, 1973

[42] Clegg, JB et al: An improved method for the characterization of human hemoglobin mutants: identification of $\alpha_2\beta_2$ ^{95}Glu; hemoglobin N(Baltimore) Nature, **207**: 945, 1965

[43] Proudfoot, NJ and Brownlee, GG: Nucleotide sequences of globin messenger RNA, Br. Med. Bull., **32**: 251, 1976

[44] Clegg, JB et al: Hemoglobin Constant Spring——A chain termination mutant? Nature, **234**: 337, 1971

[45] De Jong, WW et al: Hemoglobin Koya Dora: High frequency of α chain termination mutant, Am. J. Hum. Genet., **27**: 81, 1975

[46] Clegg, JB and Weatherall, DJ: Hemoglobin Constant Spring, an unusual α-chain variant involved in the etiology of hemoglobin H disease, Ann. New York Acad. Sci., **232**: 168, 1974

[47] Bradley, TB et al: Elongation of the α globin chain in black family: interaction with Hb

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

G Philadelphia, Clin. Res., 23: 131A, 1975
[48] Seid-Akhaven, M et al: Hemoglobin Wayne: A frameshift mutation detected in human hemoglobin alpha chains, Proc. Natl. Acad Sci. USA, 75: 882, 1972
[49] Lehmann, H et al: Hemoglobin Tak: a β-chain elongation, Br. J. Haematol., 31: (suppl.) 119, 1975
[50] Bunn, HF et al: Hemoglobin Cranston, an unstable variant having an elongated chain due to nonhomologous crossover between two normal chain genes, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 72: 3609, 1975
[51] Huisman, THJ et al: Hemoglobin Grady: The first example of a variant with elongated chains due to an inse rtion of residues, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 71: 3270, 1974
[52] Gerald, PS and Diamond, LK: A new hereditary hemoglobinopathy (the Lepore trait) and its interaction, with thalassemia trait, Blood, 13: 885, 1958
[53] Lehmann, H and Charlesworth, D: Observation on hemoglobin P (Congo type), Biochem. J., 119: 43, 1970
[54] Huisman, THJ et al: Hemoglobin Kenya, the product of fusion of γ and β polypeptide chains. Arch. Biochem. Biophys., 153: 850, 1972
[55] Garrick, LM et al: Interaction between the synthesis of α and β chain, Eur. J. Biochem., 58: 339, 1975
[56] Honig, GR et al: Unequal synthesis of complementary globin chains of human fetal hemoglobin by the effect of L-O-methylthreonine, J. Biol. Chem., 244: 2027, 1969
[57] Kruh, J and Borsook, H: Hemoglobin synthesis in rabbit reticulocytes in vitro, J. Biol. Chem., 220: 905, 1956
[58] Bruns, GP and London, IM: The effect of human on the synthesis of globin, Biochem., Biophys. Res. Commun, 18: 286, 1965
[59] Freudenberg, H and Mager, J: Studies on the mechanism of the inhibition of protein synthesis induced by intracellular ATP depletion, Biochem., Biophys. Acta, 232: 587, 1971
[60] Ehrenfeld, E and Hunt, RT: Double-stranded poliovirus RNA inhibits initiation of protein synthesis by reticulocyte lysates, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 68: 1075, 1971
[61] Orkin, SH and Nathan, DG: Current concepts in genetics: The thalassemias, New Engl. J. Med., 295: 710, 1976
[62] Ottolenghi, S et al: The severe form of α-thalassemia is caused by a hemoglobin gene deletion, Nature, 251: 389, 1974
[63] Kan, YW et al: Demonstration of non functional β-globin mRNA in homozygous β°-thalassemia. proc. Natl. Acad. Sci. USA, 72: 5140, 1975
[64] 曾溢滔：异常血红蛋白生化遗传的研究，中国科学，4: 419, 1975
[65] Ingram, VM: Abnormal human hemoglobins. I. The comparism of normal human and sickle-cell hemoglobins by "fingerprinting", Biochem. Biophys. Acta, 28: 539, 1958
[66a] 何铭熙：镰状细胞-β 地中海贫血及镰状细胞特征病例报道，中华内科杂志，(6):463，1978
[66b] 曾溢滔、黄淑帧等：血红蛋白 S 和 δβ⁺ 地中海贫血双重杂合子的研究，遗传学报，6: 357，1979
[67] 曾溢滔、黄淑帧：血红蛋白的结构分析，科学通报，(9): 428，1979
[68] Stetson, CA Jr: The state of hemoglobin in sickled erythrocytes, J. Exp. Med., 123: 341, 1966
[69] Charache, S and Conley, CL: Rate of sickling of red cells during deoxygenation of blood from persons with various sickling disorders, Blood, 24: 25, 1964
[70] Kan, YW et al: Prenatal diagnosis of sickle-cell anemia, New Engl.J. Med.,294: 1039,1976
[71] Opio, E et al: Intravenous urea in treatment of bonepain crises of sickle-cell disease, Lancet, 2: 160, 1972
[72] Peterson, CM et al: Sodium cyanate induced polyneuropathy in patients with sickle-cell disease, Ann. Inter. Med., 81: 152, 1974
[73] Hunt, JA and Ingram, VM: Abnormal human hemoglobins IV. The chemical difference between normal hemoglobin and hemoglobin C, Biochem. Biophys. Acta. 42: 409, 1960
[74] Hunt, JA and Ingram, VM: Abnormal human hemoglobins. VI The chemical difference between hemoglobins A and E, Biochem. Biophys. Acta., 49: 520, 1961
[75] 曾溢滔、梁徐、黄淑帧、龙桂芳、周霞娣、唐智宁：血红蛋白E纯合子的生化遗传研究，遗传学报，7(4): 319，1980
[76] 陈国芳、张澍等：血红蛋白E病十例报告，中华医学杂志，55: 606，1975
[77] Perutz, MF and Greer, J: An electrophoretic study of the low-molecular-weight components of myosin, Biochem. J, 119: 31, 1970
[78] 吴文彦、黄淑帧等：两种新型的血红蛋白M，科学通报，5:443，1965；中华内科杂志，13: 623，1965
[79] Suzuki, T et al: Functional abnormality of hemoglobin Mosaka, Biochem. Biophys. Res. Commu, 19: 691, 1965
[80] Ranney, HM et al: Oxygen, equilibrium of hemoglobin M Hyde Park, Biochem. Biophys., Acta, 160: 112, 1968
[81] Suzuki, T et al: The oxygen equilibrium of hemoglobin M Saskatoon, Biochem. Biophys. Acta., 127: 280, 1966
[82] Hayashi, A et al: Some observations on the physicochemical properties of hemoglobin M Hyde park. Arch. Biochem. Biophys., 125: 895, 1968
[83] Ranney, HM: Clinically important variants of human hemoglobin, New Engl. J. Med.,

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

282: 144, 1970

[84] Hayashi, A et al: Properties of hemoglobin M Milwaukee -1 variant and its unique characteristic, Biochem. Biophys. Acta., 194: 6, 1969

[85] 曾溢滔：血红蛋白的种间杂交和人类血红蛋白异常肽链的鉴定，科学通报，19：238，1974

[86] White, JM: The unstable hemoglobin, Br. Med. Bull., 32: 219, 1976

[87] 曾溢滔、刘祖洞等：一种新型的不稳定血红旦白病，陕西新医药，2：18，1974，科学通报，19：380，1974

[88] 阮长耿：不稳定血红蛋白所引起的溶血性贫血，国外医学参考资料(内科学分册)7：285，1974

[89] White, JM: The unstable hemoglobin disorders, Clin. Haemat, 3: 333, 1974

[90] Beretta, A et al: Hemoglobin-Torino α_{43} (CD_1) Phenylalanine-valine, Nature, 217: 1016, 1968

[91] Dacie, JV et al: Hemoglobin Hammersmith [β_{42} (CD_1) Phe-Ser], Nature, 216: 663, 1967

[92] Bratu, V et al: Hemoglobin Bucuresti β_{42} Phe-Leu, a cause of unstable hemoglobin hemolytic anemia, Biochem. Biophy. Acta., 251: 1, 1972

[93] Muller, CJ and Kingma, S: Hemoglobin Zürich $\alpha_2^A\beta_2$63Arg, Biochem. Biophys. Acta., 50: 595, 1961

[94] Rosa, J et al: Hemoglobin I Toulouse: β_{69} (E10)Lys→Glu: A new abnormal hemoglobin with a mutation localized on the E_{10} Porphyrin surrounding zone, Nature, 223: 190, 1969

[95] Carrell, RW et al: Hemoglobin Sydney: β_{67} (E_{11}) Valine-alanine: An emergingpattern of unstable hemoglobins, Nature, 215: 626, 1967

[96] Steadman, JH et al: Idiopathic Heinz body anaemia: Hb-Bristol β_{67} (E_{11}) Val→Asp. Brit. J. Haemat, 18: 435, 1970

[97] Kurachi, S et al: Structure of hemoglobin Seattle, Nature, 243: 275, 1973

[98] Efremon, GD et al: Hemoglobin Richmond, a human hemoglobin which forms asymmetric hybrids with other hemoglobins. J. Biol. Chem., 244: 6105, 1969

[99] Dpfell, RW et al: Hereditary non-spherocytic hemolytic anemia with post-splenectomy inclusion bodies and pigmenturia caused by an unstable hemoglobin Santa Ana β_{88} (F_4) leucine→proline. J. Med. Genet., 5: 292, 1968

[100] Hollender, A et al: New unstable hemoglobin Borås: β_{88} (F_4) leucine→arginine. Nature, 222: 958, 1969

[101] Schneider, RG et al: An unstable variant causing severe anemia with inclusion bodies. New Eng. J. Med., 280: 739, 1969

[102] Aksoy, M et al: Hemoglobin Istanbul: substitution of glutamine for histidine in a proximal histidine (F_8) 92 beta, J. Clin., Invest., 51: 2380, 1972

[103] Carrell, RW et al: Hemoglobin Köln (β_{98} Valine→methionine): An unstable protein causing inclusion-body anemia, Nature, 210: 915, 1966

[104] Gordon-Smith, EC et al: Hemoglobin Nottingham, $FG_5(\beta_{98})$ Val→Gly: a new unstable hemoglobin producing severe hemolysis. Proceeding of the Royal Society of Medicine, 66: 507, 1973

[105] Bonaventura, J and Riggs, A: Hemoglobin Kansas, a human hemoglobin with a neutral amino acid substitution and an abnormal oxygen equilibrium. J. Biol. Chem., 243: 980, 1968

[106] White, JM et al: Familial polycythaemia caused by a new hemoglobin variant: Hb Heathrow, β_{103} (G_5) phenylalanine→leucine, Br. Med. J., 3: 665, 1973

[107] Hyde, RD et al: Hb Southampton 106 G8 Leu→pro, an unstable variant producing severe hemolysis, Lancet, ii, 1170, 1973

[108] Kleihauer, EF et al: Hemoglobin Bibba or α_2^{126} pro β_2, an unstable α-chain abnormal hemoglobin, Biochem. Biophys. Acta. 154: 220, 1968

[109] Lorkin, PA et al: Two new pathological hemoglobins: Olmsted β_{141} (H_{19}) Leu→Arg and Malmo β_{97} (FG_4) His→Glu, Proc., Biochem. Soc., July, 1970

[110] Sansone, G et al: Hemoglobin Genova: β_{28} (B_{10}) Leucine→Proline. Nature, 214: 877, 1967

[111] Beutler, E et al: Hemoglobin Duarte: ($\alpha_2\beta_2$ 62 (E6) Ala→Pro): a new unstable hemoglobin with increased oxygen affinity, Blood, 43: 527, 1974

[112] Rosa, J et al: A new abnormal hemoglobin: $\alpha_2$112His→Gln β_2: Hb Dakar. Abstracts of the Twelfth International Congress on Hematology. New York, september, 1968, p. 72, International Society of Hematology

[113] Ranney, HM et al: Hemoglobin Riverdale-Bronx, an unstable hemoglobin resulting from the substitution of arginine for glycine at helical residue B6 of the β polypeptide chain, Biochem. Biophys. Res. Comm., 33: 1004, 1968

[114] Rieder, RF et al: Hemoglobin Philly (β_{35} tyrosine→phenylalanine): studies in the molecular pathology of hemoglobins, J. Clin. Invest., 48: 1627, 1969

[115] 曾溢滔、黄淑帧、周霞娣、盛敏、陈人骏、易顺成、王长奇：血红蛋白 Leiden-β^0 (或β^+)地中海贫血症，中华医学杂志，60：581，1980

[116] Jones, RT et al: Hemoglobin Freiburg: abnormal hemoglobin due to delection of a single amino acid residue, Science, 154: 1024, 1966

[117] Wajcman, H et al: Two new hemoglobin variants with delections: Hb Tours β_{87}(F_3) delected and Hb St Antoine Gly→Leu (E_{16}-

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

$_{19}$) deleced. Consequences on the O_2 affinity and protein stability. Biochem. Biophys. Acta.. **295**: 495, 1973

[118] Shibata, S et al: Hemoglobin Tochigi (B_{56}–$_{59}$ delected): a new unstable hemoglobin discovered in a Japanese family, Proceedings of the Japan Academy, **46**: 440, 1970

[119] Bradley, TB et al: Hemoglobin Gun Hill: Delection of five amino acid residues and impaired heme-globin binding, Science, **157**: 1581, 1967

[120] Winterbourn, CC and Carrell, RW: Studies of hemoglobin denaturation and Heinz body formation in the unstable hemoglobin, J. Clin. Invest., **54**: 678, 1974

[121] Charache, S: Hemoglobins with altered oxygen affinity, Clin. Haemat, **3**: 357, 1974

[122] Jones, RT et al: Hemoglobin Yakima, I Clinical and biochemical studies, J. Clin. Invest., **46**: 1840, 1967

[123] Lokich, JJ et al: Hemoglobin Brigham (β或$\beta_2$100pro→Leu), Hemoglobin variant associated with familial erythrocytosis, J. Clin. Invest., **52**: 2060, 1973

[124] Nagel, RL et al: Ligad binding in hemoglobin J. Capetown, J. Mol. Biol., **58**: 643, 1971

[125] Imai, K et al: Physico-chemical studies of the relation between structure and function in hemoglobin Hiroshima (HC3β Histidin→Aspartate), Biochem., **11**: 114, 1972

[126] Hayash, A et al: Hemoglobin Rainier: β145 (HC_2) Tyrosine→cysteine and hemoglobin Bethesda: β_{145} (HC_2) Tyrosine→Histidine, Nature New Biol. **230**: 264, 1971

[127] Bunn, HF et al: Structural and functional studies on hemoglobin Bethesda($\alpha_2\beta_2^{145his}$), a variant associated with compensatory erythrocytosis, J. Clin. Invest., **51**:2299, 1972

[128] Imai, K et al: Studies on the function of abnormal hemoglobins. II. Oxygen equilibrium of abnormal hemoglobins: Shimonoseki, Ube II, Hikari, Gifu, and Agenogi, Biochem. Biophys. Acta., **200**: 197, 1970

[129] Tentori, L et al: Hemoglobin Abruzzo: beta143 (H21) His→Arg, Clin. Chem Acta., **38**: 258, 1972

[130] Bromberg, PA et al: High oxygen affinity variant of hemoglobin Little Rock with unique properties. Nature New Biol., **243**: 177, 1973

[131] Jensen, M et al: Hemoglobin Syracuse ($\alpha_2\ \beta_2^{143\,(H21)his\to pro}$), a new high-affinity variant detected by special electrophoretic methods, J. Clin. Invest., **55**: 469, 1975

[132] Lorkin, PA et al: Haemoglobin Rahere ($\beta^{82\ lys\to thr}$): a new high affinity hemoglobin associated with decreased 2,3-diphosphoglycerate binding and relative polycythaemia, Br. Med. J., **4**: 200, 1975

[133] Clegg, JB and Weatherall, DJ: Molecular basis of thalassaemia, Br.Med. Bull.,**32**: 262, 1976

[134] Lehmann, H et al: Sickle cell disease and related disorder,Haematology znded, Ed. by Willians, WJ et al: McGraw-Hill Book Company, New York, p. 890, 1977

[135] Huisman, THJ and Jonxis, JHP: The Hemoglobinopathies, Techniques of identification, Marcel Dekker, INC. New York, 1977

[136] 林修基、郁知非：血红蛋白H复合血红蛋白Bart's在两个无关的汉族家族中，中华内科杂志，**12**: **706**, **1964**

[137] 中山医学院第二附属医院血液组：血红蛋白H病60例临床分析，新医学，**6**:**468**, **1975**

[138] 苏州医学院血液病研究室等：地中海贫血综合征(43例资料分析)，江苏医药，(11): **18**, **1977**

[139] 黄淑帧：α地中海贫血，国外医学(分子生物学分册)，**2**:**124**,**1980**

[140] 郁知非：地中海贫血，国外医学参考资料(内科学分册)，**1**: **277**, **1974**

[141] Wasi, P et al: The α thalassaemia, Clin. Haemat, 3: 383, 1974

[142] Schwartz, E et al: Unbalanced globin chain synthesis in alpha-thalassemia heterozygotes, Ann, NY Acad. Sci., **165**: 288, 1969

[143] Kattamis, C and Lehmann, H: Duplication of alpha-thalassaemia gene in three Greek families with hemoglobin H disease,Lancet, ii: 635, 1970

[144] Taylor, JM et al: Genetic lesion in homozygous α-thalassemia (hydrops fetalis), Nature, **251**: 392, 1974

[145] Kan, YW et al: Delection of α-globin gene in hemoglobin H disease demonstrates multiple α-globin structural loci, Nature, **255**: 255, 1975

[146] Housman, D et al: Quantitative deficiency of chain-specific globin messenger ribonucleic acid in the thalassemia syndromes, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **70**: 1809, 1973

[147a] Weatherall, DJ and Clegg, TB: The α-chain-termination mutants and their relation to the α-thalassaemias, Philos. Trans. R. Soc. London, B. **271**: 411, 1975

[147b] 陈国芳、杜诗库、秦文斌、陈其明、岳秀兰、李成林：血红蛋白 Constant Spring 及 CS 型血红蛋白 H 病，中华医学杂志(7): **399**, **1978**

[148] Weatherall, DJ: Thalassemia. In(3), pp.1432～1449

[149] 曾溢滔、黄淑帧：血红蛋白H病的生化遗传研究，上海医学，**2**: **1**, **1979**

[150] Na-Nakorn, S et al: Further evidence for a genetic basis for hemoglobin H disease from newborn offspring of patients, Nature, **223**: 59, 1969

[151] Pritchard, J et al: Assay of thalassaemic messenger RNA in the wheat germ system, Br. J. Haemat, **32**: 473, 1976

[152] Milner, PF et al: Hemoglobin H disease

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

due to a unique hemoglobin variant with an elongated α-chain, Lancet, 1: 729～732, 1971
[153] Schwartz, E: The silent carrier of beta thalassemia, New Engl. J. Med., 281: 1327, 1968
[154] Nathan, DG: Thalassemia, New Engl. J. Med., 286: 586, 1972
[155] Ingram, VM et al: Genetic basis of the thalassemia diseases, Nature, 184: 1903, 1959
[156] 曾溢滔: H血红蛋白的解离，遗传学报，4: 147，1977
[157] Dormandy, KM et al: Hemoglobin Q-alpha-thalassemia, Brit. Med. J. 1: 1582, 1961
[158] Atwater, J et al: Sickling of erythrocytes in a patient with thalassemia-hemoglobin I disease, New Engl. J. Med., 263: 1215, 1960
[159] Weatherall, DJ et al: A new sickling disorder resulting from interaction of the genes for hemoglobin S and α- thalassemia. Br. J. Hamat, 17: 517, 1969
[160] Van Enk, A et al: Benign obstetric history in women with sickle-cell anemia associated with α-thalassemia, Br. Med. J., (4): 524, 1972
[161] Kan, YW and Nathan, DG: Mild thalassemia: the result of interactions of alpha and beta thalassemia genes, J. Clin. Invest., 49: 635, 1970
[162] Altay, C et al: α-thalassemia and β-thalassemia in a Turkish family, Amer. J. Haemat, 2: 1, 1977
[163] Bate, CM and Humphries: Alpha-beta thalassemia, Lancet, 1: 1031, 1977
[164] Fessas, P and Loukopoulos, D: The β-thalassemia, Clin Haemat, 3: 411, 1974
[165] Fessas, P and Loukopoulos, D: Alpha-chain of human hemoglobin: Occurrence in vivo, Science, 143: 590, 1964
[166] Nathan, DG et al: Beta thalassemia and translation of globin messenger RNA. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 68: 2514, 1971
[167] Tolstoshev, P et al: Presence of gene for β globin in homozygous β°-thalassaemia, Nature, 259: 95, 1976
[168] Kan, YW et al: Demonstration of non-functional β-globin mRNA in homozygous β°-thalassemia, Proc, Natl, Acad. Sci. USA, 72: 5140, 1975
[169] Conconi, F et al: Induction of β-globin synthesis in the β-thalassemia of Ferrara, Nat. New Biol., 238: 83, 1972
[170] Ottolenghi., S et al: Human globin gene analysis for a patient with β°/δβ°-thalassemia, proc. Natl. Acad. Sci. USA, 72: 2291, 1975
[171] Roberts, AV et al: The synthesis of human hemoglobin A2 during erythroid maturation, Biochem. Biophys. Res. commun., 47: 81, 1972
[172] Clegg, JB and Weatherall, DJ: β°-thalassemia——time for a reappraisal? Lancet, ii: 133, 1974
[173] Weatherall, DJ et al: The pattern of disordered hemoglobin synthesis in homozygous and heterozygous β-thalassemia, Brit., J. Haemat, 16: 251, 1969
[174] Chalevélakis, G et al: Imbalanced globin chain synthesis in heterozygous β-thalassemic bone marrow, proc. Natl. Acad. Sci. USA, 72: 3853, 1975
[175] Wickramasinghe, SN et al: Effect of α-chain precipitates on bone marrow function in homozygous β-thalassaemia, Br. J. Haemat, 25: 123, 1973
[176] Loukopoulos, D and Fessas, P: The distribution of hemoglobin type in thalassemic erythrocytes, J. Clin. Invest., 44: 231, 1965
[177] Kan, YW et al: Prenatal diagnosis of α-thalassemia, Application of molecular hybridization, New Engl. J. Med., 295: 1165, 1976
[177A] Orkin, SH et al: Enddnuclease mapping to deted globin-gene delection in the prenatal diagnosis of thalassemia, New. Engl. J. Med., 299: 166, 1978
[178] Pearson, HA and O'Brien, RT: The management of thalassemia major, Semin. Hemat, 12: 255, 1975
[179] Propper, RD et al: Reassessment of the use of desferrioxamine B in iron overload, New Engl. J. Med., 294: 1421, 1976
[180] 广东省人民医院小儿科：地中海贫血脾切除远期疗效的探讨，新医学，4:242，1973
[181] Huisman, THJ et al: The present status of the heterogeneity of fetal hemoglobin in β-thalassemia; an attempt to unify some observations in thalassemia and related conditions, Ann. NY Acad. Sci, 232: 107, 1974
[182] Ingram, VM (刘祖洞、项维译): 血红蛋白的遗传与进化，科学出版社，1965年，p. 108
[183] Kazazian, HH Jr: The hereditary persistence of fetal hemoglobin syndromes: variations on the thalassemia theme, Johns Hopkins Med. J., 139: 215, 1976

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

3 血浆蛋白病

赵善政　顾可梁　徐家善

3.1. 血浆蛋白总论

血液中除红、白细胞等有形成分之外，血浆蛋白是血浆中含量最多，生理功能十分重要的物质，包括许多种蛋白质，各具有各自的特性。随着研究方法的不断进展，迄今为止血浆中已分离出一百多种蛋白质（包括白蛋白、球蛋白以及激素、酶类等），它们的化学结构有的已充分了解，有的只是初步了解，但有的成分的生理功能还不清楚。例如，血液凝固和纤维蛋白溶解的机理以及补体系统和激肽系统的功能等。有些血浆蛋白如免疫球蛋白、脂蛋白（具有运输作用的蛋白质）及蛋白酶抑制物等都具有重要作用，因而在医学上占有重要地位。其次上百种微量或超微量的成分在疾病、组织损伤及细胞改变时会发生变化。此外，已知至少有超过 100 种的人体血浆蛋白遗传变化及遗传缺陷而引起的疾病。所以研究血浆蛋白有一定的临床重要性[1]。

3.1.1. 血浆蛋白的理化特性、分子结构特点

血浆蛋白既是包含着各种不同的蛋白质，因而其理化特性应按每种蛋白成分分别叙述之。除血浆中几种含量较高，认识较多，临床意义特别重要的蛋白有专文叙述外，在这里，概括地根据当前的认识水平，尽可能详细地将资料以表格形式罗列，表明它们各自的理化特性（表 3-1）、分子结构特点、生理功能及其在血浆（清）中的正常含量（表 3-2）。下面有专文叙述的血浆蛋白有白蛋白、α_1-抗胰蛋白酶、铜蓝蛋白、结合珠蛋白、运铁蛋白、补体系统、免疫球蛋白等。其余的血浆蛋白都在此作简要的介绍，不另详述。图 3-1 表示血浆中主要蛋白成分的电泳图。

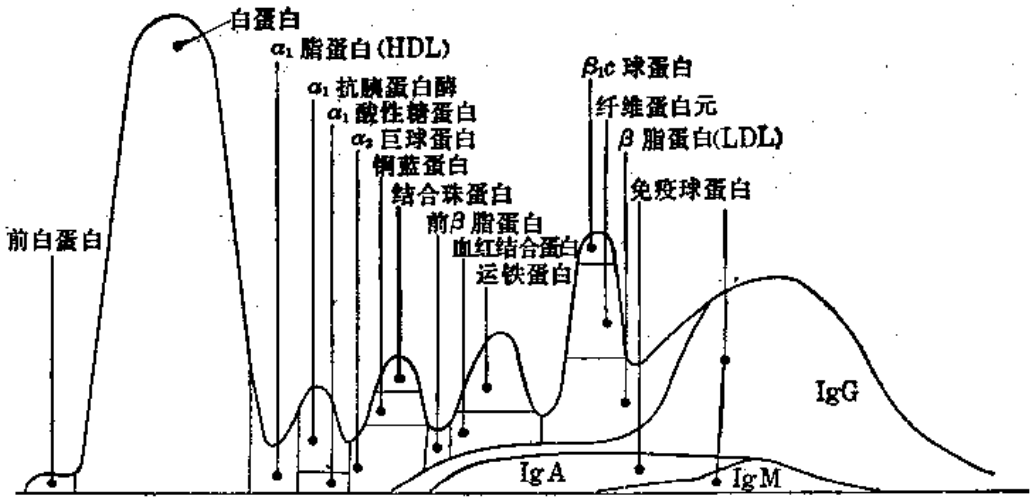


图 3-1　血浆蛋白的电泳图谱[2]

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

3.1.1.1. 各种血浆蛋白的理化特性

表 3-1 各种血浆蛋白的理化特性[1]

血浆蛋白名称		符 号	$E_{280\,nm}$	$S_{20°,w}$ (S)	$D_{20°,w}$	U_{20}	分子量	f/f_0	等电点 (PI)	电 泳 迁移率
前白蛋白		PA	3.2	3.9	6.1	0.733	54,980		4.7	7.6
视网素结合蛋白		RBP		2.8	9.8	0.72	21,000	1.28		α_1
白蛋白		Alb	5.3	4.6	6.1	0.733	66,000	1.28	4.7	5.92
α球蛋白	α_1-酸性糖蛋白	α_1S	8.9	3.5	5.27	0.704	40,000	1.50	2.7	5.7
	α_1-抗胰蛋白酶	α_1AT	4.4	3.41	5.2	0.728	54,000		4.8	5.42
	α_1-胎球蛋白	α_1F	5.3	4.5	6.2	0.726	64,000			α_1
	9.5Sα_1-糖蛋白	α_1M	18.2	9.5		0.730	308,000		5.0	α_1
	Gc 球蛋白	Gc		3.7			51,000			α_2
	铜蓝蛋白	CP	14.9	7.1	3.8	0.73	≃151,000		4.4	4.6
	3.8S富有组氨酸的α_2糖蛋白	HRG	5.9	3.8		0.721	58,500			α_2
	α_2-巨球蛋白	α_2M	8.1	19.6	2.41	0.735	725,000	1.43	5.4	4.2
	4Sα_2-β_1-糖蛋白		11.5	4.1	5.9	0.700	59,600	1.50	4.0	3.9
	α_1B-糖蛋白	α_1B	9.0	3.8			50,000			α_1
	α_1T-糖蛋白	α_1T	6.0	3.3			≃60,000			α_1
	α_1 抗糜蛋白酶	α_1X					68,000			α_1
	Zn-α_2-糖蛋白	Znα_2	18	3.2		0.706	41,000		3.8	4.2
	α_2HS-糖蛋白	α_2HS	5.6	3.3			49,000		4.2	4.2
	8Sα_2-糖蛋白	8Sα_2	7.9				220,000			α_2
	血清胆碱酯酶	CE		12.0			348,000		3.0	3.1
	甲状腺素结合球蛋白	TBG	8.9	3.9			58,000			α_1
	间 α- 胰蛋白酶抑制物	IαI	7.1	6.4			≃160,000			α_2
	运皮质素	TC					55,700			
	结合珠蛋白	Hp1-1	12.0	4.4	4.7	0.72	100,000		4.1	4.5
	结合珠蛋白	Hp2-1		4.3,6.5			≃200,000		4.1	
	结合珠蛋白	Hp2-2		7.5			≃400,000			
β球蛋白	血红结合蛋白	Hpx	19.7	4.8		0.702	57,000			3.1
	运铁蛋白	Tf	11.2	5.3	5.0	0.725	76,500	1.37	5.5	3.1
	妊娠特异性 β_1 球蛋白	SP1	11.2	4.6			120,000			β_1
	β_2-微球蛋白		--	1.6	13.3	0.727	11,818	1.06		β
	β_2-糖蛋白 I	β_2I		2.9	3.1?		≃40,000			1.6
	β_2-糖蛋白 II	GBG					63,000			
	(C_3 前激活剂)	C_3PA								
	β_2-糖蛋白 III	β_2III					35,000			
	C-反应性蛋白	CRP					≃118,000			β
低分子量蛋白	溶菌酶						14,000			
	基本蛋白 B_1	B_1	1.4	1.4			11,000			
	基本蛋白 B_2	B_2	3.32	1.3	12.5	0.719	8,500	1.25	10.1	+1.3
	0.6Sγ_2 球蛋白			0.6	11.0	0.757	5,100	1.49		
	2Sγ_2 球蛋白		16	1.9	13.5	0.725	14,000	1.03	5.9	1.5
	3Sγ_1- 球蛋白 (碳酸酐酶 B)		14.7	2.9	10.5	0.729	25,000	1.05	5.6	2.2

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

（续表）

	血浆蛋白名称	符 号	E_{280nm}	$S_{20°,w}$ (S)	$D_{20°,w}$	V_{20}	分子量	f/f_0	等电点 (PI)	电泳迁移率
补体成分	C_{1q} 成分	C_{1q}		11.1	2.5		≃400,000	1.7		γ_2
	C_{1r} 成分	C_{1r}		7.5			180,000			β
	C_{1s} 成分(C_1 酯酶)	C_{1s}		4.5			86,000			α_2
	C_2 成分	C_2		4.5			117,000			β_1
	C_3 成分	C_3	10.0	9.5			180,000			β_2
	C_4 成分	C_4		10.0			206,000			β_1
	C_5 成分	C_5		8.7			180,000			β_1
	C_6 成分	C_6		5.5			95,000			β_2
	C_7 成分	C_7		6.0			110,000			β_2
	C_8 成分	C_8		8.0			163,000			γ_1
	C_9 成分	C_9		4.5			79,000			α
其它补体蛋白	C_1 酯酶抑制物	C_1-Ina	5.0	3.7			104,000		2.1	γ_2
	备解素	P		5.2	2.2		184,000			γ_2
凝血因子	抗凝血酶 III	ATIII		4.1			≃65,000			α_2
	凝血酶元	FII					≃72,000			α_2
	抗血友病球蛋白（VIII）	AHG		24		0.72	1,100,000			
	血浆素元	Pmg	17.0	4.2	2.92	0.715	87,000	2.09	5.6	3.7
	纤维蛋白元稳定因子	FXIII					320,000			
	纤维蛋白元		15~16	7.9	2.0	0.715	340,000	2.34	5.5	2.1
免疫球蛋白	免疫球蛋白G	IgG	13.8	6.6	3.84	0.739	160,000	1.38	5.8~7.3	1.1
	免疫球蛋白A	IgA	13.4	7,10, 13,15			160,000			
	免疫球蛋白M	IgM	13.3	19.26			950,000			2.1
	免疫球蛋白D	IgD					170,000			
	免疫球蛋白E	IgE	13~15	7.86		0.722	190,000			
	κ 本周氏蛋白	κBJP		3.4	7.7		23,000; 46,000	1.16	4.6~6.7	1.0~4.7
	λ本周氏蛋白	λBJP		3.4	7.7		23,000; 46,000	1.19	4.6~6.7	1.0~4.7

注：表中说明

1. E_{280nm}：是 280nm 紫外光波下的分子消光系数。
2. $S_{20°,w}$：是在20℃水相中的蛋白质在超速离心下的沉降常数S值。(S 值是 Svedberg 单位)。
3. $D_{20°,w}$：是在20℃水相中的蛋白质扩散常数，单位 以 $10^{-7}cm^2$/秒的 Fick 单位表示。
4. V_{20}：是微分比容。
5. f/fo：是磨擦比例。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

3.1.1.2. 各种血浆蛋白的分子结构特性，正常含量和生理功能

表 3-2 各种血浆蛋白的分子结构特性、正常含量和生理功能[1]

血浆蛋白名称		分子结构特点					血浆(清)的正常含量(mg/100ml)	生理功能	病理异常
		亚单位结构	链长(氨基酸数)	分子量	氨基末端	含糖%			
前白蛋白		相同链的四聚体	127	54,980	甘	0	10～40	结合甲状腺素	减低：严重肝病
视网素结合蛋白		单链	≃181	21,000	谷	0	3～6	结合和运输视网素（维生素A）	
白蛋白		单链	584	66,290	门冬	0	3,500～5,500	渗透功能蛋白贮备运输功能等	减低：肝硬化、肾变病、无白蛋白血症
α球蛋白	α_1 酸性糖蛋白	单链但有多种取代	181	40,000	谷	≃42	55～140		增高：慢性炎症、类风湿样关节炎、肿瘤
	α_1 抗胰蛋白酶	单链(MM型)	≃415	54,000	谷	12.2	200～400	抑制胰蛋白酶、糜蛋白酶	增高：炎症 减低：肺气肿
	α_1 胎球蛋白	单链		64,000		8.4			
	9.5S α_1 糖蛋白	解离成相同亚单位		308,000		12.8			
	Gc 球蛋白	三个相同亚单位 (α,β,γ)		51,000		4.2	20～55		减低：严重肝病
	铜蓝蛋白	1.2.4.8.	?	≃151,000	缬	7.	15～60	结合铜，氧化酶	增高：妊娠 减低：肝豆状核变性
	3.8S富有组氨酸的α_2糖蛋白	2 个相同亚单位		58,500	门冬	14.3	5～15		
	α_2 巨球蛋白	约8个亚单位		725,000	丝	9.4	150～420	抑制蛋白酶(血浆素)，结合激素	增高：肾变病、肝病、糖尿病
	4S$\alpha_2\beta_1$ 糖蛋白	单链	≃465	60,000	精	27	微量		
	α_1B 糖蛋白			50,000			15～30		
	α_1T 糖蛋白			60,000			5～12		
	α_1 抗糜蛋白酶			68,000			30～60	抑制糜蛋白酶	
	Znα_2 糖蛋白			41,000			2～15		
	α_2HS 糖蛋白			49,000			40～85		减低：肿瘤
	8Sα_2 糖蛋白			220,000			3～5		
	血清胆碱酯酶			348,000			0.5～1.5		
	甲状腺素结合球蛋白			58,000			1～2	结合甲状腺素	家族性 TBG 缺乏症
	间α胰蛋白酶抑制物			≃160,000			20～70	抑制蛋白酶(胰蛋白酶)	
	运皮质素			55,700			≃7	结合和运输皮质醇	皮质醇结合力减低综合征
	结合珠蛋白 Hp1-1	二对肽链($\alpha_2\beta_2$)		≃100,000	缬/异亮	16.4	100～200	结合Hb，过氧化物酶	减低：肝病、溶血性贫血 增高：炎症、妊娠
		α^1链(α^{1S}, α^1F)	84	9,304	缬	0			
	结合珠蛋白 Hp2-1	α^2 链	143	17,300	缬	0	160～300	结合Hb，过氧化物酶	
	结合珠蛋白 Hp2-2	β 链	≃280	42,600	异亮	19.4	120～260	结合Hb，过氧化物酶	

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

（续表）

	血浆蛋白名称	分子结构特点					血浆(清)的正常含量(mg/100ml)	生理功能	病理异常
		亚单位结构	链长(氨基酸数)	分子量	氨基末端	含糖%			
β球蛋白	血红结合蛋白	单链		57,000	丝	22	50～100	结合血红素	减低:溶血性贫血
	运铁蛋白	单链	≃630	76,500	缬	5.9	200～320	结合和运输铁	减低:肾变病、恶性肿瘤
	妊娠特异性β_1球蛋白	单链		≃90,000		28			
	β_2微球蛋白	单链	100	11,818	异常	0	微量		
	β_2糖蛋白 I	单链	≃300	≃40,000	甘	17.1	15～30		家族性β_2糖蛋白 I 缺乏
	β_2糖蛋白 II (C_2前激活剂)	2 种亚单位的四聚体		≃60,000 ～80,000		5.7	10～45	富有甘氨酸的β球蛋白(GBG)	
	β_2糖蛋白 III			35,000			5～15		
	C 反应性蛋白	6 个相同亚单位	≃195	118,000			<1	促进吞噬作用	增高:急性炎症
低分子量蛋白	溶菌酶			≃15,000			0.5～1.5	溶菌作用	增高:单核细胞白血病
	基本蛋白 B_7	单链		9,000	门冬×	0			
	0.6Sγ_2球蛋白	单链	47	5,100	苯丙	0			
	2Sγ_2球蛋白	单链	132	14,000	酪	0			
补体系统	C_{1q}	总共18条肽链，6个相同的亚单位各有3种A、B、C链		400,000	谷 门冬	9.8	10～25	C_1的亚单位	减低:红斑狼疮
	C_{1r}	3 种不同肽链		180,000				补体因子	
	C_{1s}	单链: 双链:56,000 +30,500		86,000			2～4	酯酶(C_1'酯酶)C_1的亚单位	
	C_2			117,000			1～3	补体因子	家族性C_2缺乏症
	C_3	2个二硫键链 α链 110,000 β链 70,000		180,000	丝	2.7	55～120	补体因子(在血清中转化为β_1A球蛋白)	减低:自身免疫病(肾小球性肾炎，L.E.等)
	C_4	3个二硫键链 α链95,000 β链78,000 γ链33,000		206,000		4	20～50	补体因子(β_1E球蛋白)	
	C_5	2个二硫键链 α链110,000 β链70,000		180,000		19	4～15	补体因子(β_1F球蛋白)	
	C_6			95,000			1～7	补体因子	
	C_7			100,000			6	补体因子	
	C_8	2个非共价键亚单位 α链93,000 β链70,000		163,000			8	补体因子	
	C_9			79,000			0.1～1	补体因子	
	备解素	同样分子量(46,000)的四个亚单位以非共价键联接		184,000		9.8	2～3	补体激活旁路	
	C_{3a}过敏毒素	单链	77	8,000	丝				

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

（续表）

	血浆蛋白名称	分子结构特点					血浆(清)的正常含量(mg/100ml)	生理功能	病理异常
		亚单位结构	链长(氨基酸数)	分子量	氨基末端	含糖%			
凝血因子	抗凝血酶 III			≃65,000			17～30	抑制凝血酶(α_2-抗凝血酶)	减低：肝病，口服避孕药
	凝血酶元	单链	582	≃72,000	丙	12	5～10	凝血酶的前酶	减低：肝病，抗凝治疗
	抗血友病球蛋白(VIII)	多聚体		≃110,000		6			
	血浆素元	单链	≃650	87,000			10～30	血浆素的前酶，前激活剂	减低：纤溶治疗时
	血浆素	双链		75,400		1.5			
	纤维蛋白稳定因子	2 对不同链(a_2b_2)		320,000		4.9	1～4	纤维蛋白交联	减低：伤口愈合不佳
	纤维蛋白元	3 对肽链		340,000		4	200～450	可凝蛋白	减低：肝实质损害、高纤溶症、无纤维蛋白元血症
	凝血酶	A与B二链联接	≃340	≃37,000					
		A链	49	5,728	苏	0			
		B链	280	≃31,000	异亮				
	IX 因子	单链	≃365	≃55,400	酪	26			
	活化 IX 因子	重链和轻链	≃340	≃46,500		≃11			
		重链	≃200	27,300	缬	13			
		轻链	≃130	16,600	酪	7.4			
	X 因子	重链和轻链	≃445	55,000		10			
		重链	305	38,000	色	11.5			
		轻链	140	16,000	丙	0			
	活化 X 因子	重链和轻链	≃384	44,000		3			
		重链	240	28,000	异亮	3.4			
		轻链	140	16,000	丙	0			
免疫球蛋白	本周氏蛋白	κ或λ单体	214	23,500	不一定	0			
		或二聚体	428	46,000					
	IgG (IgG$_1$, IgG$_2$ IgG$_3$, IgG$_4$)	$\gamma_2\kappa_2$ 或 $\gamma_2\lambda_2$		150,000	不一定	2.9	800～1,800 或 92～206 iu/ml	抗体（结构多态性：Gm、Inv）	增高：肝病、慢性感染、骨髓瘤
		γ 重链	450	50,000					减低：抗体缺乏综合征
	IgA(IgA$_1$, IgA$_2$)	$(\alpha_2\kappa_2)_n$或$(\alpha_2\lambda_2)_n$ $n=1,2,4$		160,000或多聚体		7.5	90～450 或 54～268 iu/ml	抗体（分泌液中）（结构多态性：Am、Inv）	增高：肝硬化、慢性感染、骨髓瘤
		α_1 重链	470	58,000	不一定				减低：抗体缺乏综合征
		α_2 重链	460	56,000					
	IgM	$(\mu_2\kappa_2)_5$或$(\mu_2\lambda_2)_5$		950,000	不一定	10	男：60～250 69～287 iu/ml 女 70～280 80～322 iu/ml	抗体（同种凝集素）（结构多态性：Inv）	增高：慢性感染、肝病，巨球蛋白血症
		μ 重链	575	72,000					减低：抗体缺乏综合征

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

（续表）

血浆蛋白名称		分子结构特点					血浆(清)的正常含量(mg/100ml)	生理功能	病理异常
		亚单位结构	链长氨基酸数	分子量	氨基末端	含糖%			
免疫球蛋白	IgD	$\delta_2\kappa_2$ 或 $\delta_2\lambda_2$		175,000	不一定	9	<15	抗体	增高:骨髓瘤
		δ 重链		≃60,000					
	IgE	$\epsilon_2\kappa_2$或$\epsilon_2\lambda_2$		190,000	不一定	13	<0.06	抗体（反应素）	增高：骨髓瘤、变态反应病
		ε 重链	550	72,000					

3.1.2. 血浆蛋白的生理作用

3.1.2.1. *血浆蛋白为维持生命所必需* 血液中如果仅有血细胞而无血浆蛋白质，即能出现休克、晕厥、体温下降、组织蛋白迅速崩解等症状，最后不能维持生命。

3.1.2.2. *营养作用* 血浆蛋白质可为组织提供为细胞合成组织蛋白所需的氨基酸，也可转变为细胞内所需的蛋白质，细胞内蛋白质也转变为血浆蛋白质。因此血浆蛋白质为维持机体内动态平衡的重要物质基础。

3.1.2.3. *维持血浆胶体渗透压* 血浆总的渗透压约 7 大气压，即约 5,320mmHg 柱左右。其中极大部分是由小分子的晶体负责，能在血浆与组织间隙之间自由移动，使血管内外的晶体浓度保持平衡，差别不大。由大分子的血浆蛋白负责的胶体渗透压，虽然只占总渗透压不到 1%（正常约为 28mmHg），却对水分在血管内外的分布有很大影响（表 3-3）。由于血浆蛋白在血管内外分布不匀，血浆含蛋白量明显地高于组织间液，前者渗透压约为 28mmHg，后者只有 10mmHg，两者之差称为有效胶体渗透压（oncotic pressure）为 18mmHg。正常时由于毛细动脉的静水压力较高(32mmHg)，32－18＝14mmHg，得正数，有促使其中液体流向组织的作用，而毛细静脉的静水压力较低(12mmHg)，12－18＝－6mmHg，得负数，有促使组织液反流向血浆的作用，二者维持平衡。当血浆蛋白含量下降，有效胶体渗透压不足，流向组织的水量过多，回流的水不足，使水分滞留在组织中，形成水肿[4]。渗透压决定于蛋白分子数量，由于白蛋白分子量小，据估计 1 克%白蛋白渗透压为 5.5mmHg，而 1 克%球蛋白仅 1.4mmHg，因此主要是由白蛋白维持 75%血浆胶体渗透压的作用。每克白蛋白大约能保持血液中 20ml 的水份。

3.1.2.4. *缓冲作用* 由于血浆蛋白的等电点均低于血液的 pH 值，因此在血液中成为“弱酸及其与盐基生成的盐”即形成一组“血浆蛋白钠盐/血浆蛋白质”的缓冲系统，其缓冲能力约为每升血液的血浆相当于 17ml 的 NaOH 当量溶液，约占血液全部缓冲能力的 1/10，仅次于碳酸氢钠。

3.1.2.5. *运输功能* 血浆蛋白能运输多种物质。脂类和许多脂溶性物质都需要依赖与蛋白质结合才能在血浆中存在和载运。游离脂肪酸主要由白蛋白运输，甘油三酯、胆固醇、磷脂由 α 脂蛋白、β 和前 β 脂蛋白运输，胆红素主要与白蛋白结合，也有一部分与 α 球蛋白结合。脂溶性维生素 A、D、E、K 等也都由球蛋白载运。金属离子也须与血浆蛋白结合而存在。血浆中约有一半 Ca^{2+} 结合于蛋白，成为非扩散性钙。铜和铁分别由铜蓝蛋白和运铁蛋白载运。激素的运输同样需要蛋白质，如甲状腺素结合于甲状腺素结合球蛋白（TBG）和前白蛋白，载运皮质醇的 α 球蛋白称为运皮质素。载运血红蛋白和血红素分别是结合珠蛋白（Haptoglobin）和血红

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 3-3 机体细胞内外各处的渗透压以毫渗量计△的理论值[8]

物质名称			管内液(IVF) 毫渗量/升血浆	管内液(IVF) 毫渗量/公斤血浆水	间隙液(ISF) 毫渗量/公斤水	细胞内液(ICF) 毫渗量/公斤水
电解质	阳离子	钠(Na^+)	142	152	147.8	10
		钾(K^+)	5	5.4	5	160
		钙(Ca^{2+})	2.5	2.7	1.2	-
		镁(Mg^{2+})	1	1.1	0.5	20
	合计		150.5	161.2	154.5	190
	阴离子	碳酸氢根(HCO_3^-)	26	27.8	29.2	10
		氯(Cl^-)	103	110.3	115.7	2
		磷酸根(HPO_4^-)	1	1	1	11
		硫酸根(SO_4^-)	0.5	0.5	0.5	0.5
		有机酸	5.5	5.9	6.2	10
		蛋白质	2	2.1	0.2	7
	合计		138	147.6	152.8	40.5
	电解质总量		288.5	308.8	307.3	230.5
非电解质	葡萄糖		5	5.4	5.4	-
	尿素		4	4.3	4.3	4.3
	肌酐		0.2	0.2	0.2	9
	其它		—	-	-	73.4
	合计		9.2	9.9	9.9	86.7
	总毫渗量		297.7	318.7	317.2	317.2
	校正后的总毫渗量§		-	286.8	285.5	285.5
	渗透压(mmHg 柱)☆		-	5,535	5,510	5,510

△ 渗透压以毫渗量计，简称 mOsm。非电介质物质：1毫分子（mMol）= 1mOsm，电解质，离解成 2 个单价离子时，1mMol = 2mOsm。单价离子：1 毫当量（= mEq）= 1mOsm，双价离子：1mEq = 0.5mOsm。

§ 总毫渗量的校正是按九折计算，这是由于离子间和分子间互有吸引力及/或排斥力之故。

☆ 从毫渗量折算成以毫米汞柱计的渗透压，37℃条件下，1mOsm/公斤水 = 19.3mmHg 柱。

结合蛋白（Hemopexin），这种结合是不可逆的，结合后的整个分子进入网状内皮系统代谢库。此外，还有许多菌物和染料都与血浆蛋白结合而运送，如青霉素、链霉素、磺胺、巴比妥、酚磺酞(PSP)等。

3.1.2.6. 润滑作用 血浆蛋白能使血细胞的移动性增加，使红细胞流动方便，例如细胞在血浆中的沉降速度比在等渗盐溶液中为快。

3.1.2.7. 免疫作用 血浆中的γ球蛋白是抗体的物质基础。当机体受到细菌或病毒等抗原物质侵袭时，就能产生特异性的免疫抗体。这种具有免疫抗体作用的球蛋白被称为免疫球蛋白。目前已确定的免疫球蛋白有G、A、M、D、E五种。

3.1.2.8. *凝血作用和纤溶作用* 血浆中含有许多球蛋白具有凝血的作用。包括纤维蛋白元、凝血酶元和钙在内，共有十三种凝血因子，其中有血浆加速球蛋白(因子V)、血清凝血酶元转化加速素(因子VII)、抗血友病球蛋白(AHG、VIII)、血浆凝血活酶成分（PTC、IX）、Stuart-Prower 因子(X)、血浆凝血活酶前质（PTA、XI）、Hageman 因子（XII）和纤维蛋白稳定因子(XIII)。每个因子先以不活化的形式存在，而顺次激活，如活化的 XII 激活→XI→IX→VIII→X→V→II→I。凝血的最后阶

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 3-4 人血浆蛋白的运输功能[5]

血浆蛋白名称	被运输物质的名称
前白蛋白	甲状腺素和视网素
白蛋白	金属(Ca^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+})胆红素、脂肪酸、激素、尿酸、药物、染料等
α脂蛋白(HDL)	磷脂、胆固醇、甘油三酯、脂肪酸
β脂蛋白(LDL)	甘油三酯、磷脂、胆固醇和胆固醇脂
运皮质素	皮质醇等类固醇激素
甲状腺素结合球蛋白	甲状腺素
视网素结合球蛋白	视网素(维生素 A)
铜蓝蛋白	铜 Cu^{2+}
运铁蛋白	铁 Fe^{3+}
结合珠蛋白	血红蛋白
血红结合蛋白	血红素
运钴素 (Transcobalamin)	维生素 B_{12}
免疫球蛋白(抗体)	同种抗原

段是凝血酶元(II)被激活而成凝血酶，后者最后促使纤维蛋白元(I)转变成纤维蛋白凝块。钙离子(IV)除第一期和最后一期外，在各期中它都参与。

血浆中也含有血浆素元，是血浆素的前身，具有纤溶作用，即有使血液凝块重新溶解的作用。

3.1.2.9. 提供酶类 除上述凝血因子也属于血浆的特异性酶类外，还有具有氧化酶活性的铜蓝蛋白，有清除乳糜微粒，使乳糜血清透明的脂蛋白脂酶，有抑制蛋白酶作用的α_1抗胰蛋白酶和α_1抗糜蛋白酶，以及淀粉酶、碱性磷酸酶、亮氨酸氨基肽酶、γ谷氨酰转肽酶、转氨酶、脱氢酶等。

3.1.3. 血浆蛋白的体内分布

3.1.3.1. 生理情况 在正常情况下，血浆蛋白不仅存在于血管中，也能穿过血管壁，分布于管外间隙，诸如组织间液、脑脊液、滑膜液、浆膜腔液等处，尽管是容量不多，但有存在。而且管外的血浆蛋白并非固定不动的，而是通过淋巴管系统循环流通于血管内外。当然，管外循环没有管内循环那么快，但仍然有大量血浆蛋白经常不息地在管内外进行交换。例如白蛋白在组织和血浆之间的每天交换量约相当于管内的白蛋白总量（平均约110～140克/每天）。

各种管外体液的血浆蛋白成分因受周围毛细管壁结构不同的影响而有明显的差别，基本上可分下列三种类型：

第一种类型：毛细血管有完整而连续性的基底膜，而且内皮细胞膜上没有微孔。这样对血浆蛋白的通过有很大的阻力。例如中枢神经系统的血脑屏障是最好的例子，皮肤、肌肉、肺也属这一类。

第二种类型：有完整的基底膜，但内皮细胞膜上有微孔。属于这一类的有肾脏、肠绒毛膜及某些内分泌器官。

第三种类型：毛细血管壁没有完整的基底膜，而且内皮细胞膜上有缺口，不连续，这样对血浆蛋白有最大的通透性。肝、脾、骨髓属于这一类，例如肝的淋巴液含有同血浆相近似的成分。

血浆蛋白中分子较大的巨球蛋白，免疫球蛋白M和纤维蛋白元等约占体内总量的80%存在于血浆中，而分布在血管外的不到20%。另一方面，分子较小的白蛋白、前白蛋白、运铁蛋白、IgG等存在于管外库者更多，存在于血浆中的约占总量的40～50%。

3.1.3.2. 血浆蛋白分布异常的机理 血浆蛋白在管内外保持动态平衡。可是在各种病理情况下，这种平衡遭到破坏，其后果是血浆蛋白的管外部分增高，而出现浮肿，或浆膜腔积液，如腹水、胸膜液、心包液等。形成浮肿或积液的机理有以下几种：

1) 组织间隙的异常，使间隙组织中的基础物质量增高而引起浮肿。由于间隙的基础物质的亲水性导致含水量增多，结果使血浆蛋白的分布发生改变。临床上，粘液性水肿属于这一类。

2) 静水压的异常改变，分三种类型：

(1) 动脉毛细血管压增高，使毛细管过滤增加，其结果使血浆蛋白和水离开血管的量

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

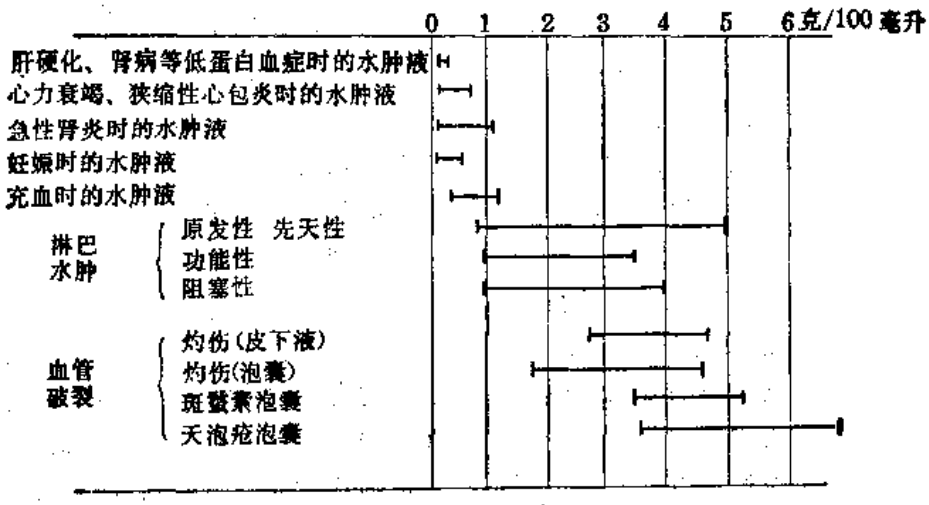


图 3-2 各种水肿液的总蛋白含量比较图

增多。临床上，如炎性病变时的充血。

(2) 静脉压增高，使静脉毛细管压升高，导致静脉毛细管循环减低，而组织间液增多。临床上有局部静脉阻塞，如血栓形成，也有水和盐的滞留，如充血性心力衰竭和肾病的浮肿。

(3) 淋巴管阻塞，使淋巴液回流减少。

3) 低蛋白血症，特别是白蛋白减低，使血浆胶体渗透压减低，造成组织中水的滞留。临床上属于这种情况的有肝硬化、肾病综合征、营养不良、无白蛋白血症等。

4) 毛细管通透性增高，临床上因炎症破坏了血管壁，引起充血，使大量血浆蛋白外渗而丢失。

3.1.3.3. 病理性体液中的血浆蛋白

1) 组织间液和水肿液：在正常情况下，包含在疏松结缔组织中的组织间液是最大的管外库。皮肤和肌肉的周围都含有丰富的疏松结缔组织，对管外的血浆蛋白库有重要影响。浮肿时水肿液的成分按疾病原因和血管的损害程度使其蛋白含量有很大的变化，范围从0.02～6.8克/100毫升(图3-2)。当局部的毛细管保持正常的通透性时，水肿液的总蛋白浓度低于1克/100毫升，如低蛋白血症心力衰竭等症。其电泳图谱的特点是白蛋白的%相对性增高，而α_2和γ球蛋白的%相对性减低。另一方面，因炎症引起的水肿液含蛋白量较高，其电泳图谱与血清相比，十分相似(表 3-5)。

表 3-5 水肿液的总蛋白含量高低与电泳图谱的对照

	水肿液总蛋白低于1克%		水肿液总蛋白较高者	
	水肿液	血 清	水肿液	血 清
总蛋白	0.8克/100ml	4.6克/100ml	6.8克/100ml	7.0克/100ml
白蛋白	77%	59%	63%	60%
α_1	4	5	4	4
α_2	6	18	9	12
β	9	10	10	9
γ	4	8	14	15

2) 浆膜腔积液：关于胸膜腔、心包腔、腹膜腔、睾丸囊中正常的浆膜液的特性知之甚少，因为其量极微。在病理情况时，它们的积液的特性基本上相同。

(1) 腹水：由不同疾病所引起的腹水，其蛋白含量显然可以不等。当肝静脉充血时，即使腹膜组织没有明显的血管损害，总蛋白浓度可达 2～4 克/100 毫升，如充血性心力衰竭、肝硬化、肝癌等。这是由于肝脏充血的结果，血浆蛋白被迫从高度通透性的血窦经肝表面渗出。根据腹膜毛细管壁的损害程度，腹水有不同的性质，从肾变病和肝硬化所见的漏出液，到腹膜炎所见的渗出液。肝硬化中有明显的分子筛效应，腹水中所含的血浆蛋白是以白蛋白；α_1 糖蛋白、运铁蛋白、IgG 为

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

主，只含微量的 α_2 巨球蛋白、结合珠蛋白、IgA、IgM 等，但无低密度脂蛋白 (LDL)。

(2) 胸膜液和心包液：其成分与腹水相似。在病理情况下，可从漏出液到渗出液。当它们的总蛋白含量高时，可以证实它含有LDL，也可看到有纤维蛋白凝块的生成。

3) 滑膜液：滑膜液从胚胎学看来，是在结缔组织中发育形成的，滑膜液不同于浆膜液，而类似于组织间液。根据滑膜的特殊功能，滑膜液中含有大量透明质酸。因此，滑膜液的粘度高，用各种介质作蛋白电泳分离不清楚。故在分析滑膜液的蛋白前，必须加入透明质酸酶，先破坏透明质酸。

至少在正常情况下，可以肯定滑膜液中的所有蛋白质均来自血浆。血浆蛋白经毛细管弥散后进入到关节的滑膜腔。滑膜也有分子筛效应。滑膜液的总蛋白含量约为 3 克/100 毫升。它的电泳图谱象血清蛋白，但白蛋白相对性增高（滑膜白蛋白/血清白蛋白 = 1.1），而 α_2 相对性减低。α_1/α_2 之比也高于血清。免疫电泳图中证实有下列成分：前白蛋白、白蛋白、α_1 抗胰蛋白酶、α_1 酸性糖蛋白、TBG、铜蓝蛋白、Hp、α_2M、LDL、Tf、Hpx、Ig、纤维蛋白元等。

在关节炎时，白蛋白相对地下降，γ 球蛋白相对地增高。而 IgG 在滑膜液和血清中的浓度之比通常高于 0.60。这是由于关节炎进入慢性期间白蛋白回吸增加之故，可是近来许多作者认为这是由于局部产生 Ig，特别在类风湿性关节炎。

4) 脑脊液：

(1) 正常脑脊液中的蛋白质：正常成人约有 100～150 毫升脑脊液，其总蛋白浓度为 15～65 毫克/100 毫升。因此血浆蛋白在脑脊液中的总量只占管外库的极小部分。脑室的脉络丛阻止血浆蛋白进入脑脊液，形成血脑屏障。

脑脊液的总蛋白浓度正常时很低，并按穿刺部位而异，位置愈低，浓度愈高，如脑室液低于腰椎液。由于它的蛋白含量太低，在电泳分析前须把脑脊液浓缩后进行。通常，正常脑脊液的电泳图谱近似血清者，常分成7个组份，包括前白蛋白和 β_2 球蛋白。正常脑脊液的蛋白电泳平均值(%)为：

前白蛋白	白蛋白	α_1	α_2	β	γ
1.8%	57.7%	5.1	7.0	15.6	12.8

(2) 病理性脑脊液的蛋白图谱：脑脊液中蛋白的病理改变可分成几种类型。平常它们都与同一病人的血清蛋白图谱作对比。根据异常脑脊液的产生机制可分为四组。

① 脑脊液的产生正常：这种类型假定血脑屏障保持它的选择性通透性，其中枢神经系统一般没有明显的病理变化。它显示的蛋白异常与血浆者相同。若患者血清中有 M-蛋白，如果它的分子量不太大，也会进入脑脊液中去，如本周氏蛋白、IgG。可是，大分子的 M-蛋白，如聚合的 IgA、IgG 及 IgM，就不能进入脑脊液。此外，有特征性的血清蛋白图谱也会反映到脑脊液中，如肾变病、肝硬化、异常蛋白血症等。

② 血清蛋白成分混入脑脊液，正常的选择性通透性被破坏，使总蛋白量增高，使脑脊液的蛋白图谱与血清者相似。一些大分子的蛋白，如 β 脂蛋白、α_2 巨球蛋白、IgM 也出现了。这是由于脑膜或脉络丛的毛细管通透性增高，如急、慢性炎症(脑膜炎)、颅内肿瘤、脑卒中等。此外还有珠网膜下腔受到机械性阻塞，如脊柱阻断。

③ 局部生产免疫球蛋白：能合成 Ig 的浆细胞浸润到中枢神经系统，把 Ig 释放到脑脊液。它的蛋白电泳图谱与血清相比，γ 明显增高，可达 66%。除 Ig 量的改变外，还可检出 IgM。中枢神经系统中的疾病伴有 Ig 明显增高者见于各种亚急性和慢性感染，如神经性梅毒，化脓性、病毒性及结核性脑膜炎，锥体虫病，慢性淋巴性脑膜炎，脑瘤等。

④ 萎缩性退行性病变：如中枢神经的多发性脑脊髓硬化。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

3.1.4. 血浆蛋白的合成代谢

血浆蛋白与人体其它蛋白质一样，都必须从营养和体内氨基酸库获得必需的氨基酸来合成体内所需的蛋白质。

3.1.4.1. *血浆蛋白的合成器官* 肝脏和网状内皮系统是合成血浆蛋白的主要器官。肝脏主要合成下列蛋白：白蛋白、α_1 酸性糖蛋白、α_1AT、HP、α_2M、Gc-球蛋白、运铁蛋白、各种脂蛋白、纤维蛋白元、铜蓝蛋白、CRP、凝血酶元及其它凝血因子等。补体和 Ig 至少不是在健康的肝脏中合成。因此当大量肝细胞损害时（如肝硬化、肝切除后）血浆白蛋白、纤维蛋白元、脂蛋白明显降低。在严重肝损害时，α 和 β 球蛋白可进一步减低。

合成血浆蛋白的第二个主要场所是网状内皮系统。整个系统充满了网状内皮细胞，主要合成免疫球蛋白。IgG 主要由成熟的浆细胞合成，位于淋巴结中心的细胞也能合成之。大多数作者认为一种浆细胞或合成 κ 型轻链，或合成 λ 型轻链，或此或彼，二者择一，但也有报告说在同一细胞中发现有二种轻链。关于合成 IgM 的细胞，研究者之间有些分歧。虽然它也是在浆细胞中产生，但它们可能不完全是生产 IgG 的同样的成熟浆细胞。因为在 Waldenström 氏巨球蛋白血症中，产生 IgM 的细胞有不典型的形态，称之为“淋巴样的浆细胞”或“浆细胞样的淋巴细胞”。IgA 主要是在成熟的浆细胞中合成。

浆细胞以及能产生 Ig 的类似细胞广泛地分布在几乎所有的组织和器官中。可是下列器官含有特别丰富的浆细胞：脾、淋巴结、骨髓、肺、肠粘膜、阑尾、扁桃体、肝血窦，及各种外分泌腺的间隙组织等。正常时都是在这些器官中产生免疫球蛋白。个别器官的活性可按抗原刺激侵入的途径而定。例如，当流感病毒侵入呼吸道时，在气管支气管粘膜上局部产生 Ig 十分活跃。又如神经组织，正常时它几乎不产生任何抗体球蛋白，但在病理情况下，它能产生免疫球蛋白。

补体 C_3 成分是在网状内皮系统合成的，不包括肝脏。可是，不知道网状内皮系统中那种细胞能合成它。

3.1.4.2. *合成血浆蛋白的细胞超微结构* 血浆蛋白主要是在肝细胞和浆细胞中合成。在细胞中合成蛋白质的超微结构是核糖体。可是，各种细胞中可以含有不同形状的核糖体。按其功能和结构可分为分泌型细胞和非分泌型细胞二种类型。

所谓非分泌型细胞，被合成的蛋白质保留在自己的细胞质中，供其本身所需，例如合成 Hb 的正母红细胞和网织细胞，合成肌动球蛋白(actomyosin)的肌细胞。这种细胞在电镜下可见其核糖体游离地分散在原浆中，内质网难以看到。相反，分泌型细胞，浆细胞和肝细胞都属于这一类。在这些细胞中，核糖体附着在内质网的膜上，形成所谓粗面内质网。在核糖体合成的蛋白质可直接被运到内质网排出于细胞外，或经过高尔基体排出。

浆细胞和肝细胞虽都属于分泌细胞，但二者间仍有很大差别。前者的粗面内质网很发达，用荧光抗体法证明其内质网中有 Ig 贮藏。另一方面，肝细胞的线粒体很发达，血浆蛋白的大部分（Ig 和补体除外）是在肝细胞内合成，但用荧光抗体法，在它们的细胞质中难以检出这些血浆蛋白，因为它们所制的蛋白很快被释出，不保留在细胞质中。

3.1.4.3. *血浆蛋白的合成机理异常* 有三种机理：(1)血液的氨基酸库不足，如营养不良、恶病质等，即使合成细胞功能正常也使蛋白合成降低，(2)合成细胞的异常，可分为蛋白合成增高或降低。合成增高见于多发性骨髓瘤和肝硬化时的高 Ig 血症，或炎症时的急性期反应物增加，(3)合成减低可由于合成细胞受损害之故，如炎症性坏死、放射或药物治疗，或遗传性原因的蛋白不足。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

3.1.5. 血浆蛋白的分解代谢

每种血浆蛋白都有它自己特有的生命期（表3-6）。体内不断地有一部分被破坏，也有等量的重新合成，新旧交替，使血浆蛋白保持动态平衡。这样，有可能测定其分解率。分解率和合成率应相等，又可称为周转率，以克/天表示之。成人的血浆蛋白每天周转率达到20～25克/天，此量约为体内血浆蛋白总量的1/10。但因周转量随个体的体重而异，故周转率以克/公斤/天为准，以一公斤体重作为计算的基础。

表3-6 血浆蛋白的生物半衰期和分解率

蛋白名称	半衰期(天)	管内库的分解率(%/天)	全身库的分解率(%/天)
前白蛋白	1.9		36.3 (33.1～39.5)
白蛋白	19(17～23)	10(7～11)	4.5
α_1酸性糖蛋白	5.2(5～7)		11.5～14
α_1脂蛋白	4.2～4.8	14～16	
结合珠蛋白	3.5～4.0		
β脂蛋白	3.1～3.4	20～22	
运铁蛋白	8.5(7～10)	8～17	4～8
IgG	18(15～26)	5(3.5～7.2)	2.5
IgA	5～6.5	37.5	15
IgM	5.1 (3.8～6.5)	18.7 (14.1～25.1)	
纤维蛋白元	4.0～5.5	12～16	

3.1.5.1. 血浆蛋白的分解处 简言之，血浆蛋白分解处有二：一是分泌，排泄于体外，包括胃肠道，肾，其它外分泌腺，如泪腺、呼吸器官、生殖器。另一分解是内源分解，包括肝脏、网状内皮组织和其它。

健康者的白蛋白有70%是在胃肠道降解，10～15%在肾脏。血浆蛋白的内源分解一般发生在几乎全部组织细胞中。约有12.8%的白蛋白的周转量和约30%的IgG和Tf是在肝脏分解代谢。

在网状内皮组织只有退化了的血浆蛋白被摄取和分解。因此，网状内皮组织是用来有效地去除血循环中非生理形式的血浆蛋白，如抗原抗体复合物、管内纤维凝块、Hp-Hb复合物等。

3.1.5.2. 血浆蛋白的分解异常 血浆蛋白的分解异常有：(1)分解代谢降低：在低白蛋白血症（如营养不良、肝硬化所致），或先天性无白蛋白血症时，分解率是处于反馈机制的控制之下，有补偿现象，使白蛋白的分解率明显降低，即它的生物半衰期大为延长。同样，把IgG注入无γ球蛋白的患者时分解率也降低，(2)分解代谢增高：临床上有三方面的因素，有各种原因引起的蛋白丢失增多，如蛋白尿等；有某些血浆蛋白的体内过度消耗，如弥漫性血管内凝血（DIC）时大量消耗纤维蛋白元，体内溶血时大量消耗结合珠蛋白等；有组织细胞中内源分解加速，如急性炎症高热时、甲状腺激素亢进时使蛋白的分解率增快。

3.1.6. 血浆蛋白的体外丢失

3.1.6.1. 丢失的途径

1) 尿液：各种肾内外原因的蛋白尿。

2) 消化液：（唾液、胃液、肠液、胰液、胆汁）由呕吐或腹泻丢失，如失蛋白胃肠病，或消化道出血等。

3) 气管支气管分泌物，鼻液、痰液、咯血。

4) 男女生殖器分泌物、遗精、月经过多、白带。

5) 皮肤和粘膜的灼伤、炎症、坏死性的大量渗出液。

6) 浆膜腔大量积液的穿刺吸出，胸腹水，心包液等。

7) 其它体液：汗液、泪液、母乳等。

临床上，经由尿液和消化液丢失者最多见，最重要。当血浆蛋白的体外丢失异常增多时，超过它们的合成率，就得低蛋白血症。

3.1.6.2. 蛋白尿

1) 正常尿中的蛋白：在健康个体中也有小量血浆蛋白转入肾小球滤液，每天约有40～80毫克排于尿中，但平常的尿蛋白定性呈阴性。尿蛋白可来自血浆、肾组织（肾小管的上皮细胞）和尿路下端等处，可分三组蛋白：

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

(1) 血浆蛋白，分子量大于30,000：正常尿液经浓缩后，用免疫法可以检出不少血浆蛋白成分，包括白蛋白、α_1 酸性糖蛋白、α_1AT、α 脂蛋白、Tf、Hpx、Hp、铜蓝蛋白、IgA、IgG 等。但纤维蛋白元、β脂蛋白、IgM在正常尿中不能检出。从这些事实可以概括地说，肾小球过滤膜也有分子筛效应，分子量低于200,000的血浆蛋白可被检得，巨大分子则不能。此外尿中血浆蛋白已经过部分降解，如白蛋白只有2.6S，大部分γ球蛋白分子量很低，只有1.1～2.4S，仅有微量是7S的。

(2) 来自尿路的尿蛋白，量最多，约占正常尿中尿蛋白总量的50%，分子量较低。

(3) 尿类粘蛋白或尿中糖蛋白也起源于肾组织。

2) 各种病因的蛋白尿

许多疾病可伴有蛋白尿，按其发生机理可分为四组。

(1) 肾前性蛋白尿：本组的肾小球通透性保持正常。可是血浆蛋白中分子量较低者在血中有病理性增高时由尿排出。例如多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症、重链病、轻链病(重链片段或本周氏蛋白)，还有Hb尿症和Mb尿症。此外，在急性炎症或急性应激时α_1抗胰蛋白酶和α_1酸性糖蛋白等急性期反应物明显增高，这些低分子蛋白容易过滤到尿中而得蛋白尿。

(2) 肾小球性蛋白尿：当某一病因使肾小球基底膜有选择性通透性增高，使大量血浆蛋白滤过而排泄于尿。这种类型的蛋白尿称为肾小球性蛋白尿。其特征是大部分为白蛋白，故可称为白蛋白尿。其电泳图谱与血清图谱相比，它含有相对高的白蛋白和α_2球蛋白及相对低的α_2和γ球蛋白。

肾小球基底膜的通透性在下列原因时会增高：肾小球有炎症性变化时，肾小球基底膜上有异物沉积，或当肾小球的毛细管血压显著增高时。

严重的肾小球性蛋白尿见于肾病综合征，每天由尿丢失的血浆蛋白可多达5～25克以上。肾小球肾炎也以同样机制得蛋白尿症。

在肾脏淀粉样变性或糖尿性肾病时，肾小球基底膜有异常沉积物，使它的通透性也增高而得蛋白尿。

在肾静脉血栓症时由于肾脏静脉的瘀滞使肾小球毛细血压明显增高，导致肾小球通透性增高。此外由肾素和血管紧张素引起的蛋白尿也是由于肾小球毛细血压增高所致。

属于本组内蛋白尿还有体态性蛋白尿(直立性的，或驼背性的)、高热蛋白尿、休克和充血性心力衰竭的蛋白尿。

(3) 肾小管性蛋白尿：虽然其机制尚未完全明了，因它伴有肾小管损害，故称为肾小管性蛋白尿。它的蛋白图谱显然不同于肾小球性蛋白尿。α和β球蛋白特别显著，而白蛋白较少。这种蛋白尿加热试验不沉淀(阴性)，但被4% 三氯乙酸或磺柳酸、硝酸沉淀(阳性)。在肾小管性蛋白尿中排出的尿蛋白大部分是低分子的2～2.5 S。肾小管性蛋白尿见于慢性镉中毒、非那昔丁中毒、维生素丁中毒、严重的慢性低钾血症、慢性肾盂肾炎、各种遗传性肾小管病变(如肝豆状核变性、半乳糖血症、Fanconi 氏综合征)。

(4) 乳糜尿：当肠淋巴管或腹膜后淋巴管与尿路沟通时发生乳糜尿。病因有丝虫病引起的淋巴管炎性阻塞，肿瘤压迫淋巴管，尿路淋巴管损伤或淋巴管瘤。蛋白图谱与血清相同，并含有纤维蛋白元，和大量中性脂肪，但无胆固醇。

3.1.6.3. *分泌液中的蛋白丢失* 外分泌器官产生各种分泌液，各有它的特殊功能。分泌液中所含的蛋白质大致可分为二类：

1) 血浆蛋白经周围毛细管滤出，通过间隙组织，进入分泌液。差不多所有分泌液都含有，主要成分是白蛋白，也有前白蛋白，α_1AT、Tf、IgG 等。

2) 每种分泌液所特有的蛋白质，如各种消化液中含有各种特有的酶蛋白，具有不同的

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

生物活性。在分析这些分泌液时，应十分当心地采集试验标本，因为分泌液中含有大量酶类，它们的蛋白成分容易被破坏。例如在收集胃肠液时可加入 thimerosal 或叠氮钠，使蛋白质能尽可能保存。

分泌液又可按其分泌型 IgA 含量分成二组。所谓分泌型 IgA，它不同于血清中的IgA，它是由 2 个分子的 7S IgA 同 1 个分泌片结合而成，它的沉降常数为 11.4S，分子量 390,000。第一组分泌液含有分泌型 IgA 者有唾液、胃液、肠液、胆汁、气管支气管分泌液、鼻液、泪液、母奶、初乳等。第二组分泌液不含分泌型 IgA 者(或甚少)有精液、宫颈分泌物、眼房水、迷路液、汗液等；主要含白蛋白、Tf 和 IgG。

3.1.6.4. 胃肠道中血浆蛋白的降解　在所有的血浆蛋白中，以白蛋白研究得最深入。它的每日周转量约为 10～15 克，其中 70% 是分泌到胃肠道而被破坏。肾脏降解 10%，肝脏 15%。这样，在消化道以外的外分泌器中降解白蛋白的量每天不到 0.5 克。除巨大分子外，几乎所有血浆蛋白成分都或多或少地分泌于消化液，并在胃肠道降解。

3.2. 血清白蛋白

白蛋白是血浆或血清中含量最丰富的蛋白质，是血浆蛋白中研究最早、最多、最清楚的蛋白质。

白蛋白的西文名称 albumin，起源于拉丁字 "albus"，表示白色之意，同类词有乳白蛋白 (lactalbumin)、卵白蛋白 (egg albumin) 等。也有人称之谓"清蛋白"。长久以来人们公认以血清白蛋白的浓度作为人体健康的一个重要指标之一。

3.2.1. 白蛋白的特性、结构和遗传分型

3.2.1.1. 物理性质　白蛋白以它的特有地位成为可供物理学家、化学家和生物学家研究的一种典型的、理想的蛋白质。同其它蛋白质相比较，白蛋白具有分子量较小、溶解性较大、稳定性较好、带有净负电荷，以及同各种配基具有结合的亲和性等特点。现将人的白蛋白的物理特性归纳于表 3-7。

表 3-7　人和牛白蛋白的物理参数[8,9]

参数名称	符号或单位	人白蛋白	牛白蛋白
沉降常数	$S_{20^\circ,w}\times10^{13}$ 单体 二聚体	4.6S 6.5S	4.5S 6.7S
扩散常数	$D_{20^\circ,w}\times10^{7}$	6.1	5.9
微分比容	V_{20}	0.733	0.733
特性黏度	η	0.042	0.0413
摩擦比例	f/f_0	1.28	1.30
分子形状		椭圆形	
分子大小	Å	直径 38×长 150	40×140
分子量	dalton	66,248	66,210
等电点	pI	4.7	4.7
等离子点		5.2	5.3
电泳迁移率 pH8.6		5.92	
折射指数增长率	$(578nm)\times10^{-3}$	1.89	1.90
光吸收率	A_{279nm} 1 克/升	0.531	0.667
消光系数	E_{280nm}	5.8	
平均残基旋光性	$[m']_{231nm}$	8 590	8443
平均残基椭率	$[\theta]_{222nm}$	17	21.1
半衰期	天数	19 天(17～23)	

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

白蛋白是血浆蛋白中最均一的一种，是无色的。在高于它的等电点的缓冲液中电泳得单一区带。可是在 pH3.5～4.5，可分成 2 或 3 个峰。这个结果是受分析用的缓冲液的pH、离子强度及其成分的影响。这种现象可以用同分异构的理论来解释[9]。

在正常时的中性 pH 下，白蛋白是N型(正常型)，在酸性 pH 的作用下，使N型转变为F型，按下列可逆反应进行：

$$N + 3H^+ \rightleftharpoons F$$

F型的泳动率大于N型。

二者的特性在粘度、旋光度散射、紫外光吸收、同小分子物质的结合力等方面都有差别。

3.2.1.2. 化学性质　白蛋白基本上是一简单蛋白质，它的含氮量为16%，含糖量只有0.08%，仅含微量己糖和己糖胺，含脂量也只有 0.2%，而且脂肪酸是以结合状态存在，不是共价结合，人白蛋白制品中每分子白蛋白含有 1.8～2.5 分子脂肪酸[9]。

白蛋白按它有无自由巯基（－SH）可区别为二种类型：血清中约有 2/3 白蛋白含有自由巯基，它在 Hg^{++} 的存在下容易有聚合成双聚体的倾向，它被称为巯基白蛋白。其余 1/3 没有巯基，就是非巯基白蛋白。它失去聚合性，从而使自由巯基容易同血中所含的半胱氨酸或谷胱甘肽结合。当巯基白蛋白老化后，会自然地聚合，在淀粉胶电泳上形成几个蛋白区带。此外，有报告说在肾变病或其它病理血清中有少量白蛋白形成双聚体。

白蛋白具有酶的活性，其中包括酯酶、酸性蛋白酶、核酸酶、磷脂酶等。在制备白蛋白时，大部分酶的活性在严格的纯化过程中被消除。

有许多有机染料能与白蛋白结合，如酚四溴酞钠(BSP)、溴酚蓝、伊文思蓝、溴甲酚绿、甲基橙、酚红等。白蛋白的结合常数(K_A)从 1.7×10^7 下降到 $2.8\times10^4 M^{-1}$。这种结合能力对理化、医学和分析研究都有用。

白蛋白在下列条件下会产生沉淀：乙醇 40%(pH5.2，离子强度0.01，蛋白质2.5%)，硫酸铵 2.6～3.0M (pH7.0，蛋白质 1%)，利凡诺 0.0065M 水溶液(pH8.0，蛋白质 1%)，过氯酸 0.6M(蛋白质 1%)，三氯乙酸0.15M (蛋白质 1%)，加热(pH5.0，0.1M 乙酸盐缓冲液，蛋白质 1%)。

白蛋白是一条长的多肽链，由约 584[8] 或 585[10] 个氨基酸残基联接而成。它的氨基酸组成和顺序已确定(表 3-8，图 3-3)。N端是门冬氨酸，C端是亮氨酸。人白蛋白的氨基酸组成特点是含有相当大量的酸性氨基酸(谷氨酸和门冬氨酸)，碱性氨基酸(赖氨酸和精氨酸)，使白蛋白具有极性，含有大量丙氨酸和亮氨酸，缬氨酸和半胱氨酸，而色氨酸、

表 3-8　血清白蛋白的氨基酸组成[8]

氨基酸名称	简　写	人白蛋白	牛白蛋白	鼠白蛋白
门冬氨酸	门冬(Asp)	39	41	51
门冬酰胺	门胺(Asn)	15	19	
谷氨酸	谷(Glu)	60	59	81
谷氨酰胺	谷胺(Gln)	23	20	
赖氨酸	赖(Lys)	58	59	51
精氨酸	精(Arg)	23	23	23
组氨酸	组(His)	16	17	14
甘氨酸	甘(Gly)	12	15	18
丙氨酸	丙(Ala)	63	46	62
缬氨酸	缬(Val)	39	36	33
亮氨酸	亮(Leu)	61	61	55
异亮氨酸	异亮(Ileu)	8	14	14
丝氨酸	丝(Ser)	22	28	24
苏氨酸	苏(Thr)	30	34	32
苯丙氨酸	苯丙(Phe)	30	27	24
酪氨酸	酪(Tyr)	18	19	21
色氨酸	色(Trp)	1	2	1
脯氨酸	脯(pro)	25	28	30
半胱氨酸	半胱(CySH)	35	35	35
甲硫氨酸	甲硫(Met)	6	4	6
共　计		584	581	575
氨基酸残基数				
酰胺胺基		38	33	39
含氮量(%)		16.358%	16.459%	16.539%
分子量		66,248	66,210	64,616
残基平均分子量		113.51	113.96	112.68
pH7的净电荷		－18	－18	－19

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

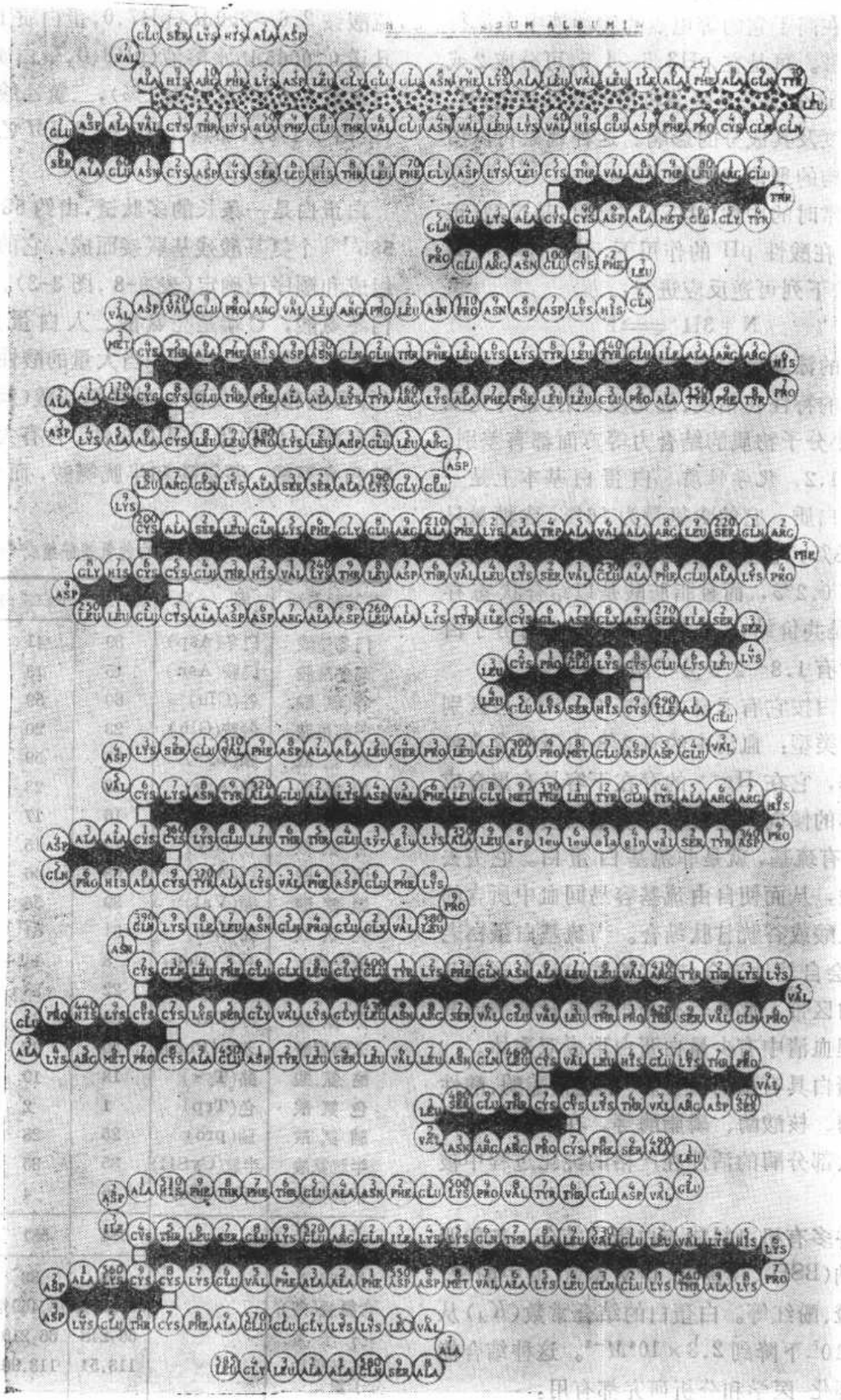


图 3-3 人体白蛋白的氨基酸顺序图[8,10]

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

甲硫氨酸、异亮氨酸、甘氨酸等氨基酸含量较低。

3.2.1.3. 生物特性 白蛋白具有最特出的非特异性结合活性。白蛋白分子中有35个半胱氨酸残基，组成17个双硫键，而在肽链的第34位有一个自由硫醇基，它对所有离子都有高度亲和力，尤其对阴离子。白蛋白能与阳离子结合，例如，Hg^{2+}、Cu^{2+}，能与—SH基形成共价键结合，这个 $CySH_{34}$ 硫醇基可以用来解除 Hg^{2+} 的毒性；Zn^{2+}、Cd^{2+}、Ca^{2+} 与白蛋白的咪唑基结合。还有许多阴离子如代谢产物、激素、染料、药物能与白蛋白结合，这在生理学上和临床上都具有重要的意义。

表3-9 能与白蛋白结合的代谢产物和药物

金属：Ca^{2+}、Cu^{2+}、Zn^{2+} 等
代谢产物：胆红素、尿酸、乙酰胆碱、胆碱酯酶、腺苷、组胺、脂肪酸等
激素：甲状腺素、三碘甲腺氨酸、固醇类激素等
染料：酚红、刚果红、酸性染料等
药物：抗菌素(金霉素、氯霉素、青霉素、链霉素等)、巴比妥盐、磺胺类、柳酸盐、对氨基柳酸、阿的平、洋地黄等

长链脂肪酸在 pH7.4 是高度不溶性的，它们能溶于血浆中是依靠同白蛋白的结合。正常时，每分子白蛋白载运 1～2 分子的脂肪酸，主要是油酸、软脂酸、亚油酸和硬脂酸。白蛋白与脂肪酸结合可以提高蛋白分子的稳定性。不带脂肪酸的白蛋白在保藏中就显得不稳定。

胆红素的水溶性比脂肪酸更差，而且不稳定。白蛋白对胆红素的亲和力强。用阴离子交换树脂可以把胆红素从白蛋白分子上脱离下来。

白蛋白能与多种激素结合，在生理上起一定的作用。

3.2.1.4. 遗传分型[9,11] 一般说白蛋白是均一的，在电泳图谱上只有一条浓的区带。可是，不同的家系有电泳迁移率不同的血清白蛋白存在。虽然发现不多，但到目前为止

表3-10 人体白蛋白与几种生理性阴离子的结合

阴离子名称	$K_a(M^{-1})$	条件		在正常血浆中与白蛋白结合的%
		pH	t℃	
油 酸	2.6×10^8	7.4	37	99.9
软脂酸	6.2×10^7	7.4	37	99.9
胆红素	1×10^8	7.4	37	99.8
甲状腺素	1.6×10^9	7.4	24	10
色氨酸	1.6×10^4	7.4	2	75
雌二醇	1×10^5	7.4	5	
孕 酮	3.7×10^4	7.4	5	
皮质醇	5×10^3	7.4	37	30
皮质酮	1.3×10^4	7.4	5	30
醛固酮	$<5\times10^3$	7.4	5	60
睾 酮	4.2×10^4	7.4	25	6
前列腺素	7×10^4	7.5	37	
尿 酸	8×10^7	7.4	37	15

至少有10个不同的家系存在。白蛋白的变种是以常染色体显性的方式遗传，有一对等显性的等位基因。纯合子只有一个成分，不易引起实验工作者的注意，虽然其电泳迁移率不同于正常型，但也不易发现。杂合子有二个成分，形成双白蛋白血症，而引起了注意。

正常白蛋白在血清蛋白图谱中处于靠近阳极的第一个区带。如果把各种白蛋白变种的电泳迁移率加以比较则较快的变种有白蛋白 Gent 等四种，较慢的有白蛋白 B 等三种。来自瑞典一家庭的变种称为白蛋白 Laurell-Niléhn，它的电泳迁移率与正常白蛋白一样，但它的区带比正常的更宽而粗(图 3-4)。

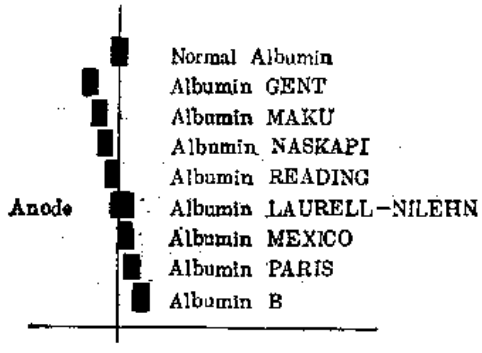


图 3-4 几种白蛋白变种的电泳迁移率比较图[11]

似同血红蛋白的分子变异一样，胎儿期为白蛋白 F，与 HbF 一样具有抗碱特性和抗蛋白水解酶的性质。而且白蛋白 F 在出生后四

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

个月转变为成人的正常型白蛋白 A。

这些白蛋白的遗传型都是偶然发现，并无病理表现。

3.2.2. 白蛋白的生理功能和代谢

3.2.2.1. 生理功能

1) 白蛋白是维持血浆胶体渗透压的主要力量。血清白蛋白的正常水平是 42±3.5 克/升，正常范围约为 35～50 克/升，占总蛋白量的60±4%。血浆中白蛋白含量这样高，对维持血浆的胶体渗透压，和对维持水分在血液和组织之间的正常分布起了重要的作用。

血浆渗透压约有 7 个大气压的压力（5320 mmHg），这取决于它的晶体和胶体含量。由于晶体物质有高度扩散性，所以它们在血浆和细胞间液的浓度几乎相等，仅因 Donnan 氏的平衡效应而微有差别。可是，由于毛细血管壁对胶体物质有相对的不通透性，使蛋白质的含量在血浆和组织间液之间有很大的差别，前者含量明显地高于后者。血浆蛋白的存在使正常的胶体渗透压达到 24～30mm Hg 的水平，或波动在 280～470mm 水柱。

假设：血浆蛋白的胶体渗透压平均为 28mmHg

体液蛋白的胶体渗透压平均为 10mmHg

则有效的胶体渗透压（oncotic pressure）= 28－10mmHg＝18mmHg

动脉侧的有效静水压为 32mmHg，到静脉侧时下降到 12mmHg。动脉侧的静水压超过胶体渗透压（32－18＝14mmHg），使血液水分流向组织，静脉侧则相反（12－18＝－6mmHg），使液体从组织流向血管（图 3-5）。若血浆蛋白（特别是白蛋白）含量减低，有效的胶体渗透压不足，从血管排出的水分过多，而回流到血管的水分不足，使水分滞留在组织中，形成水肿。那末为什么白蛋白对维持胶体渗透压具有高效能呢？这是由于：

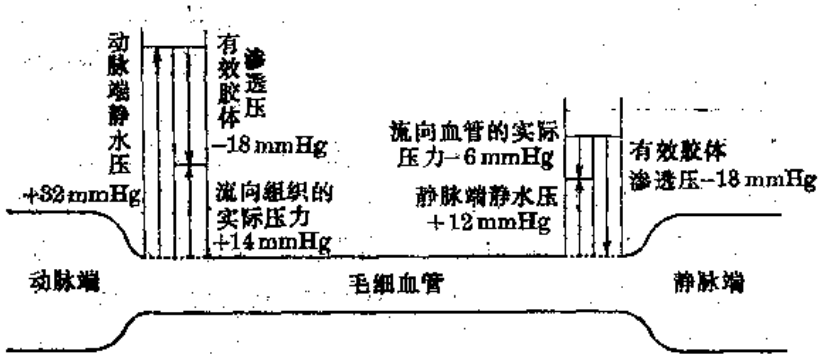


图 3-5 毛细血管动脉和静脉两端的体液流向示意图

（1）白蛋白的分子较小（白蛋白的分子量只有65,000～69,000，而球蛋白则从150,000到高达 1,000,000 左右），故它所起的作用大大地超过球蛋白达 2.4～3.9 倍，而且白蛋白含量占总蛋白量的 60%，故血浆胶体渗透压的80%是由白蛋白负责。

1 克白蛋白能使血浆容量增加 18 毫升，或能产生 6mmHg 的渗透压，而 1 克球蛋白只能产生约 2mmHg，因此白蛋白比球蛋白维持渗透压的能力大 3 倍。例如，总蛋白 6 克、白蛋白 3.5 克、球蛋白 2.5 克/100 毫升，其血清的渗透压为 $P=(3.5\times6)+(2.5\times2)=26$mmHg。

此外，1毫渗量的蛋白浓度约产生17mmHg的渗透压，而血浆蛋白含量约为 1.5 毫渗量或 16 毫当量，故

1.5 毫渗量×17＝25.5mmHg。

（2）白蛋白的等电点较低（pH4.7），而且它与阴离子有很强的结合力，因此，白蛋白本身带有较高的净电荷。在白蛋白所承担调节

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

的胶体渗透压中约有 1/3 是依靠白蛋白净电荷产生的 Donnan 氏平衡效应来实现的。当机体的蛋白质耗损后，使血液的胶体渗透压下降，促使肝脏释放出白蛋白以维持血浆白蛋白的水平。因此，血浆白蛋白和血浆胶体渗透压是密切联系，互为因果的。血浆总蛋白减低，伴有白蛋白减低者，血浆胶体渗透压下降，但总蛋白含量正常，白球比例严重倒置者，渗透压也可下降。

2）白蛋白的载运功能：在谈到白蛋白的生物特性时已经谈到白蛋白具有与许多物质结合的能力，尤其与阴离子物质的结合在生理上起了十分重要的载运功能。

白蛋白对非酯化脂肪酸（UEFA）的亲和力比脂蛋白强得多。正常人空腹血清中只有15%UEFA 结合于脂蛋白（HDL）。正常血浆中 UEFA 含量虽比胆固醇、甘油三酯和磷脂都低，但它的代谢和周转率十分活跃，例如心肌能量消耗的 60% 是来自 UEFA 的氧化作用。白蛋白主要能载运从组织中甘油三酯水解释放出来的游离脂肪酸。

脂溶性的游离胆红素也要依靠白蛋白来载运。1 克白蛋白能结合约 15 毫克胆红素。可是，白蛋白分子上的许多结合位点，不仅能与胆红素结合，也能与许多其它物质结合。因此某些抗菌素，以及磺胺类等药物，与胆红素一起互相争夺白蛋白分子上的结合位点。UEFA 和胆红素之间也有类似的竞争。这样使血清胆红素浓度和核黄疸之间难以确定一定的关系。白蛋白和胆红素的结合功能对新生儿表现得特别重要。血中游离胆红素极高水平时进入中枢神经系统，与脑的疏水组织结合，产生不可逆转的脑组织损害，形成核黄疸。为了预防核黄疸的发生，输注白蛋白有助于胆红素的清除，必要时还要考虑换血疗法。

白蛋白也用作许多激素的载运蛋白，特别是甾族激素，如皮质醇、睾酮、雌激素等，使它们易溶于血清，儿茶酚胺在血循环中紧密地与血浆蛋白结合，主要的也是白蛋白。白蛋白以其对阴离子的吸引力能调节血浆中某些物质的游离量和结合量，起着缓冲的作用，改变有些血浆成分的活性，也改变它们在血中的存在时间，例如不结合的皮质醇比结合于蛋白者的消失快 2 倍。

许多药物或毒性物质可与白蛋白结合后或被运送到药物在体内发挥其最大效能的组织，或到肾脏或肝脏而被清除。

血浆中的钙约有一半结合于蛋白质，以白蛋白为主，故白蛋白也是调节肌肉张力的重要因素之一。

3）白蛋白的营养价值：白蛋白具有较高的营养价值，一方面由于它含有较多的必需氨基酸，如亮、赖、缬、苏、苯丙氨酸等，另一方面，特别有意义的是它能直接转变为细胞所需的蛋白质，不必预先水解成氨基酸而重新组合。所以白蛋白可以作为高度有效的组织细胞所需蛋白质的前身。

3.2.2.2. 代谢

1）白蛋白的分布[8,9,12]：白蛋白可以十分自由地从血管内移向血管外，它能通过大多数膜，渗透到各种体液和组织中（表 3-11，表 3-12），按各处的接受能力，与血循环达到平衡。血流中的白蛋白约以每小时5～10%的转运率使管内库存量通过毛细管离开血液，在以后的 24～48 小时主要经由胸导管回到血流中去。注射白蛋白的示踪物，分析其衰变曲线，其交换库总量约为管内库存量的2.3

表 3-11 体内白蛋白的分布[8]

器官或组织		含量（克/70公斤男子）		浓度（克/公斤重器官）
血管内的血液			140	24
管外组织	肌肉	50	210	2.3
	皮肤	40		7.7
	肝脏	2		1.4
	内脏	8		5
	其它组织	110		3
总量			350	

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

倍。约仅有总库量的40%存在于血循环中。管外的白蛋白(60%)并非停留的，而是通过淋巴管系统循环流通于血管内外。管外循环显然比管内循环慢得多，但仍有大量的血浆蛋白进行交换。例如白蛋白在组织和血浆之间的每天交换量约等于110～140克。

白蛋白分子虽然能自由地穿过毛细血管壁，离开血管，进入组织间液或组织中去，但它的逸出率与血压有关。静脉注射 ^{131}I 标记人白蛋白后，测定每小时越过毛细血管壁的逸出率(Transcapillary Escape Rate，简称为 TER_{alb})[17]。

正常值：$TER_{alb}=5.2\pm1.0\%$/ 每小时。

高血压病患者的 TER_{alb} 较正常人明显增高，平均得：

$TER_{alb}=7.8\pm0.9\%$/每小时 ($P<0.01$)

同样，每天尿的白蛋白排泄率，正常人平均为9.1毫克/24小时，正常范围为2.4～20.4。而高血压病人为96毫克/24小时，范围为5.6～565，$P<0.05$。这些结果可以解释动脉血压高可以提高白蛋白等穿越微血管孔的滤过率。

表3-12 白蛋白在各种体液中的含量

体液名称	白蛋白含量(克/100毫升或%)	
	平 均	范 围
胆 汁	—	0.002～0.005
脑脊液	55%	40～70%
卵巢滤泡液	2.74	—
胰分泌液	0.06	—
心包液	2.23	—
腹膜液	0.88	0.32～1.64
胸膜液	0.97	0.80～1.22
精 液	—	18～23%
血 浆	2.86	2.0～3.5
滑膜液	1.02	—
泪	0.39	—
胸导管淋巴液	2.34	1.50～2.67
渗出液	2.33	

2) 生物合成：已经证明，离体的肝细胞悬液能够合成白蛋白[18]。

白蛋白几乎全部在肝脏中合成；甲状腺仅能产生微量。合成率各家报告略有出入：成人约以每天生产10.5克的效率[12]，或每公斤体重日产量为150～250毫克[11]（以70公斤体重计，折合每天合成总量为10.5～17.5克），或人肝脏每克每小时约生产白蛋白0.4毫克[9]（成人肝脏重量以1500克计，折合每天合成总量为14.4克）。

白蛋白的生物合成大部分是在肝细胞中附着在内质网的核糖体中进行，小量白蛋白可在游离的和结合的核糖体中检得。白蛋白的分泌路线是从粗面内质网的多聚核糖体合成后，经过光面内质网，再转至高尔基体，最后由分泌小泡将蛋白带至细胞膜，释放到血窦。转运的平均时间约30分钟。

在调节白蛋白合成的因素中，最重要的是营养，它为肝脏提供各种氨基酸。饮食中的蛋白水平能直接影响白蛋白的合成。"无米之炊"是不行的。禁食18小时后，兔肝或鼠肝白蛋白的合成率下降到33～50%。一旦饮食充足，迅速恢复。为耗尽的老鼠重新提供氨基酸，在30分钟内，白蛋白的合成率就提高50%。

白蛋白的合成受到血中白蛋白水平的负反馈效应或胶体渗透压的控制，这是使体内稳定的必要机制。激素对白蛋白合成的控制是难以估价的。切除了肾上腺、甲状腺或垂体可使血中白蛋白水平下降，生长激素、睾酮、妊娠期则可提高白蛋白的合成。皮质醇有多种效应，大多是间接性的，给大鼠一次单剂量的皮质醇，使白蛋白合成立即降低，随后又增高，重复给皮质醇，则加速蛋白的分布，随后一个时期则合成又增加。

3) 分解代谢：血液中的白蛋白用放射性碘测定其正常的半衰期平均为19天(17～23天)，约相当于每天降解14克白蛋白，约为每天分解率200毫克/公斤体重。

白蛋白的一部分象血浆不断进入细胞，以饮液作用(pinocytosis)转变为细胞的蛋白质而分解代谢。这个过程在分离的脂肪细胞中见到。另一部分完全被分解成游离氨基酸，

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

会合到氨基酸库可重新组合蛋白质。并没有一个专门器官负责白蛋白的分解代谢。越是代谢率高的器官，蛋白的代谢可能越快，如肝、肾、脾、淋巴组织，还有大量肌肉。在正常情况下，约有10%的白蛋白经由肠道消耗降解，约有每天0.4克经肾小球滤过，但未被回吸而排出者只有17毫克。可是，另有报道，肾小球毛细管似同一种有孔滤器，孔径为75～100Å，这样的孔径可使白蛋白分子通过，可是由于它的粘性阻力和它的空间障碍，使它不是象预期那样容易穿过肾小球膜。正常肾小球滤液中的白蛋白浓度不大于30毫克%。血浆白蛋白中只有5～6%通过到肾小球滤液，而在近曲小管被重吸收。白蛋白的排泄与体态有关，躺卧着的体态白蛋白排出平均约1.1±1.0微克/分，而直立位则平均为12.0±11.9微克/分[12]。

3.2.3. 血清白蛋白的生理变化和病理变化

3.2.3.1. 生理变化　血清及其它体液中白蛋白的定量数值要根据所用的分析方法来解释。除了试验方法所致的变异外，有些生理因素也可改变健康人的血清白蛋白水平。

1）年龄：新生儿期由于各器官尚未完全成熟，蛋白的合成率较慢，有低白蛋白血症，早产儿则更甚。另一方面，出生后婴儿的血浆容量突然增大也是一个原因。足月产儿的脑脊液含总蛋白量比儿童和成人高，早产儿的含量更高，这是由于婴儿的血脑屏障尚未成熟，膜的通透性较高，使血液和脑脊液之间出现较大的蛋白交换之故。

老年人有时显示出血清白蛋白轻度减低，决定老年人血清白蛋白量的另一个因素是他的每天活动度，活动量太少的卧床老人，尽管他没有明显的器质性病变，其血清白蛋白量也是较低的。

2）性别：一般以平均而言，女子的血清白蛋白水平低于男子，这可能与月经有关。而且在月经周期中血清蛋白图谱也有改变，血清总蛋白、白蛋白和免疫球蛋白量有暂时性减低，在周期的中心很快回升。

3）妊娠：血清白蛋白含量在怀孕期逐渐降低(表3-13)，一般在产后第一周达到最低值，直到第三个月回复到正常水平。

表3-13　妊娠期的血清白蛋白含量

	血清白蛋白含量(克/100毫升)	
	平均值	范　围
非孕妇女	4.65	3.92～5.31
孕妇 第一季度	4.22	3.79～4.62
孕妇 第二季度	3.89	3.27～4.41
孕妇 第三季度	3.43	2.48～4.07
产后 第一天	2.68	2.45～2.91
产后 5～6天	3.15	2.78～3.58
产后 6～12周	4.07	3.40～4.71

妊娠期的低白蛋白血症部分归因于血容量的扩大，同时白蛋白分子较小，能够穿到胎盘膜而扩散失去一部分。还有一个较小可能性是肝脏功能受损，使白蛋白合成减少。妊娠时常有明显的或隐性的浮肿也与低白蛋白血症有关。

4）其它因素：在剧烈运动后的11～12小时之内血清白蛋白水平有暂时性增高。它还有季节性的改变，夏季低于冬季。此外饮食中的蛋白量也是决定血中白蛋白含量的主要因素之一。

3.2.3.2. 病理变化

1）高白蛋白血症：真正的血浆白蛋白增高可以说是没有的。血清白蛋白数值异常增高在病理情况下很少见到，如果遇到，差不多都是脱水症，由于血液浓缩，血浆水分减少，而使非扩散性的蛋白浓度增高。这仅仅是表面上增高，实际上并没有增加。例如血浆总蛋白量达到10克/100毫升，白蛋白达到6克，是因霍乱、严重腹泻、休克、烧伤、糖尿病酸中毒、阿狄森氏病、肠梗阻、肠瘘、幽门梗阻，严格限制饮水等原因所致。这些病例的真实情况只要测量循环血浆容量就可明瞭其真相，用盐溶液治疗迅速纠正细胞外液容

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

量就能发现血浆白蛋白不是增高，而是不足[14]。

2）低白蛋白血症：临床上血清白蛋白减低对许多疾病都有实际意义。白蛋白在维持血浆胶体渗透压中起着重要的作用，是调节组织间隙和血管内间隙之间水分分布的重要因素。一旦血浆白蛋白含量明显减低，临床上主要表现为浮肿。胶体渗透压的减低使水分从组织间隙进入毛细血管的通路减少，使水分滞留在组织间隙，引起浮肿。通常伴有的球蛋白增高，不能有效地代偿白蛋白的减低，因为它们的分子量比白蛋白大得多，而所起的渗透压效果则小得多。正常血浆的胶体渗透压直接测量得 280～470mm 水柱，平均 360mm 水柱，正常妊娠时略低，平均为 300mm水柱。

人们常常企图把浮肿的发生和低白蛋白血症的程度联系起来。可是，由于有许多其它因素参与其间，使问题复杂化，在二者之间不能得出一个绝对的规律。例如肾炎病人当其血清白蛋白下降到 2.5±0.2 克/100 毫升以下时，常发生明显的浮肿。同样情况出现在肝硬化伴有腹水的患者，当血浆比重下降到 1.023 以下时，一般也出现浮肿（注：正常肝素血浆的比重约为 1.027，相当于总蛋白 7 克/100毫升，蛋白减低 1 克%可使比重下降 0.0029）。可是，动物实验时，发现当白蛋白下降到 0.8 克%以下时出现浮肿，当它上升到 1 克%以上时浮肿消退。因此，对不同的对象，或同一对象在不同时期，血浆白蛋白水平不算太低会出现浮肿，而水平更低者却没有浮肿。换言之，有浮肿者的血浆白蛋白水平不一定低于无浮肿者。参与的因素包括毛细管的渗透性、静脉血压、淋巴液流、组织张力、钠进食量等的异常变化。

血清白蛋白浓度减低时并不一定伴有球蛋白增高，二者之间并没有因和果的必然关系。可能是白蛋白的减少同时会刺激球蛋白的生成，使球蛋白有代偿性增加，如抗体（γ 球蛋白）、脂蛋白（α，β 球蛋白）。这些变化的结果使白：球比值（正常1.5:1）减低，或比值倒置。它可以反映三种情况：或白蛋白减低，或球蛋白增高，或二者同时存在。故比值的临床意义不及白蛋白、球蛋白的绝对值那么明确。

低白蛋白血症的临床病因大致有下列几种原因：

（1）白蛋白的损失：这是临床上最常见的原因，如伴有持久的白蛋白尿症的肾炎、肾病综合征。有的肾病综合征的病例，尿中排出白蛋白量每天可达 60 克之多。若每天丢失 4～5 克，就可导致血浆蛋白逐步降低。在急性肾小球肾炎的早期，一般血浆蛋白量常保持在正常范围之内。可是，随着疾病的进展，可有低白蛋白血症，特别是疾病从急性期过渡到慢性活动期时。血浆白蛋白能维持在2.5 克%以上，总蛋白在 5.5 克%以上者预后较不能维持此量者为好。在一组病例的观察中，白蛋白值较高者（高于 2.5 克%），进展到慢性肾炎或肾炎末期者只占 13%；相反，白蛋白值较低者则达 72%。极低值可见于肾病综合征，有时竟下降到 0.2 克%。充血性心力衰竭、肾脏淀粉样变性也有持久性白蛋白尿症。

尿中白蛋白来自血浆，肾脏病时的低白蛋白血病并非完全由于蛋白尿的丢失，而还有其它因素，如因呕吐、食欲不振，而有营养不足，影响机体合成白蛋白的能力。

在慢性肝病的晚期，包括门脉性肝硬化也有低蛋白血症和低白蛋白血症。在肝病的急性期，血清白蛋白可仅有轻度下降和球蛋白上升，其原因主要归因于肝功能不全，使白蛋白合成不足，同时也伴有营养不足。在大量腹水存在时，白蛋白从血浆大量漏出进入腹腔。这样的病人尽管没有肾脏或心脏病变，也会出现浮肿。

大量白蛋白也可经由大面积烧伤的创面渗出，当有 1/3 皮肤烫伤时，在 24 小时内可以失去白蛋白达 30 克之多，循环中白蛋白含量

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

减少，降低了胶体渗透压，因而减低了血浆容量，低容量血症促使抗利尿激素(ADH)的释放，造成少尿症。烧伤病人的尿中常有组胺酶和缓激肽等物质增高。

丢失大量白蛋白而导致低白蛋白血症的疾病还有严重失血、胸导管瘘、肠梗阻、广泛性腹膜炎、多发性浆膜炎以及失白蛋白胃肠病，如慢性溃疡性结肠炎、肠炎、肥大性胃炎等。

(2) 蛋白质供应不适当：临床上有饮食蛋白不足，或食物供应不足。如战争中供应线阻断，集中营的囚犯有战时浮肿，灾区的饥荒浮肿；或营养吸收不足，如胃肠道疾病，伴有蛋白消化不全和吸收不良，恶病质晚期的营养性浮肿等。当食物缺乏，饮食蛋白不足时，在24小时内白蛋白合成下降约50%，有多长时期的食物供应不足，则白蛋白的生产低水平也维持多久。在严重营养不良时白蛋白的合成率低于50～100毫克/公斤/日（正常为150～250毫克/公斤/日）。伴有蛋白消化不全的胃肠道疾病有消化道溃疡、胃肠道恶性肿瘤、胰腺病、慢性溃疡性结肠炎、慢性结核性肠炎等。

(3) 合成受损：肝脏受损后使肝脏合成血浆蛋白有所下降，但免疫球蛋白例外。一些慢性肝病，尤其是肝硬化，其血清蛋白电泳的图谱特征是白蛋白和α球蛋白减低，而γ球蛋白增高。一般血清总蛋白常可保持在正常水平，但在严重的肝脏损害，如暴发性肝炎、肝硬化、血清总蛋白和白蛋白含量均减低。

(4) 蛋白分解代谢过度：体内蛋白的过度分解，或伴同供应不当，或伴同利用上的缺陷都可导致低白蛋白血症，例如未控制的糖尿病、甲状腺毒症、急性炎症、长期发热、组织创伤(包括外科手术)等。

(5) 血浆稀释：急性大量失血，使血浆突然稀释，可造成低蛋白血症，又如患者体质原有营养不良，外加严重脱水症，给于大量静脉补液，突然快速地恢复其血容量，可发生相似的稀释现象，例如持久的呕吐或腹泻，儿童尤甚。在脱水状态下，实际的血浆蛋白不足可被血液浓缩所掩盖。若给于大量盐溶液（氯化钠、碳酸氢钠、乳酸钠）校正血液浓缩，使血浆蛋白浓度可下降到足以产生浮肿的低水平。

3) 先天性无白蛋白血症[9,10,12] 无白蛋白血症是一种极为罕见的先天性疾病，其特征是血清中白蛋白几乎完全缺乏。1954年首次报道一对同胞姊弟，二人的血清作蛋白电泳时发现均缺乏白蛋白，经分析调查结果如下：

	总蛋白	白蛋白	α_1	α_2	β	γ
(1) 姊	4.76	0.1	0.48	0.85	1.47	1.86
		2.1%	10.1%	17.8%	30.9%	39.1%
弟	5.43	0.1	0.70	1.25	1.73	1.65
		1.8%	12.9%	23%	31.9%	30.4%
(2) 父	6.3	3.3				
		(52.4%)				
母	6.4	3.1				
		(48.4%)				

从上例可以看出患者的父母的血清总蛋白含量正常，白蛋白含量虽略偏低(母尤甚)，但基本正常或接近正常。其子女均得无白蛋白血症，不分性别，可同样遗传。因此，可以认为此病系常染色体隐性遗传。父母俩均为杂合子，各有一个有效的白蛋白基因，使其白蛋白的生成率已足够维持其分解率，使两者达到平衡，故临床表现正常。而患者可能由于某种抑制基因出现，也可能是由于合成白蛋白的某种间接基因缺乏所致，或异常等位基因 A^{Anz} 压制正常白蛋白等位基因之故。

迄今为止，无白蛋白血症仅有10例报道，其中除3例发现在10～15岁青少年外，其余各例均在成年期被发现。患者在临床上只有轻度浮肿和低血压，别无其它异常表现。此病是天然补偿的一个最惊人的例子，因为白蛋白应是数量上占最重要地位的血浆蛋白质，它的完全缺乏竟能得到较好的忍受而不影响生命，且几乎没有症状，令人惊奇。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

无白蛋白血症的生化特征：血清总蛋白量降低，一般在4.5～6.0克/100毫升水平。在血清蛋白电泳图谱上白蛋白几乎完全缺乏(0.15～0.29克/100毫升或更低，有的病例只有5～37毫克/100毫升)，而球蛋白有增高倾向(范围4.4～5.7克%)，尤其是α_1和α_2有明显增高。根据Montgomery报道，患者的运铁蛋白为正常的2～3倍，α_2巨球蛋白3.5倍，β脂蛋白3倍，IgM 3倍。血清胶体渗透压约为正常水平的一半。此外，血脂也明显增高，包括胆固醇、磷脂、脂蛋白，但甘油三酯正常，由白蛋白负责载运的UEFA则异常减低。

无白蛋白血症的病理生理：研究此病的白蛋白代谢，发现放射性碘化血清白蛋白(RISA)的半衰期明显延长，约为55天，比正常人延长3～7倍，有的可达50～115天，认为这是细胞膜运输白蛋白的缺陷所致。若将白蛋白350克给此病患者静脉注射，可使他的血清胆固醇、磷脂、纤维蛋白元、γ球蛋白和运铁蛋白等大约下降50%，试举一例表明，患者经白蛋白灌注后，可使血清胆固醇从310毫克%下降到167毫克%，磷脂从327毫克%到216毫克%，纤维蛋白元从735毫克%到405毫克%，γ球蛋白从2.7克%到1.3克%，总铁结合力从465微克%到272微克%[15]。临床上给患者每周静脉注射白蛋白25克就可保持其血清白蛋白在正常水平。从而可知，此病的白蛋白缺乏不是由于破坏分解过多过快，而是由于合成缺陷之故。此外，血沉快，血清钙通常减低，刚果红、伊文思蓝静脉注射后很快排除。对这些有趣病例的研究表明：(1)白蛋白并不是生命所必需；(2)它对血浆脂类的调节有重要性，可能因为它有运输游离脂肪酸的功能；(3)血浆的白:球蛋白浓度相互之间有难以解释的平衡；(4)胆红素可由其它血浆蛋白运输。

4) 双白蛋白血症：这个无害的怪病在1957年由Knedel首次描述。血清白蛋白总量正常，但在电泳图谱上，可见二种大致相等的电泳迁移率不同的白蛋白。Knedel称之为A_1和A_2白蛋白。他发现二个家庭中有8个成员有此异常，其中一个家系有三代人得此病。1959年Earle等发现一个挪威后裔的美国家系中43个成员中有25人有此病。他们不知道Knedel的命名，而称之为白蛋白A和白蛋白B，前者为正常成分，后者含有一个不正常的赖氨酸残基(图3-6)。

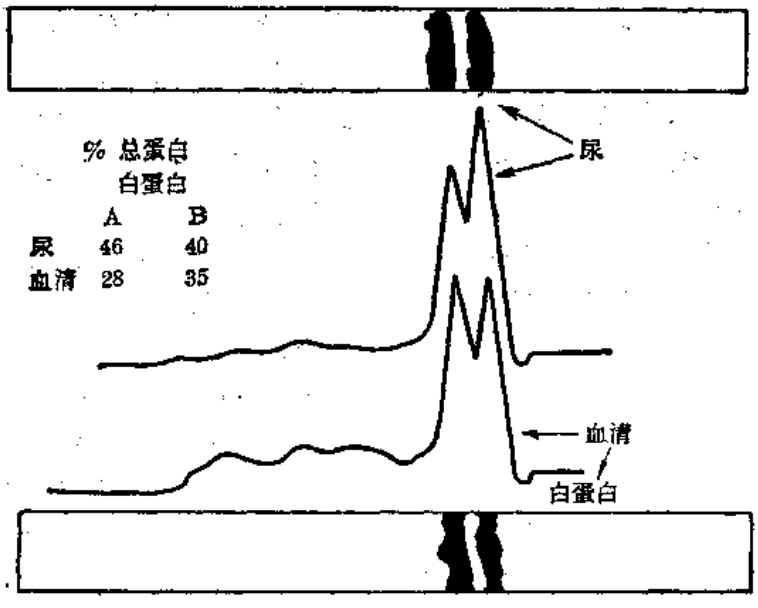


图3-6 双白蛋白电泳图

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

3.3. α_1-抗胰蛋白酶(α_1-AT)

正常人血清中含有抑制蛋白酶活性的物质，称为蛋白酶抑制物(protease inhibitor，简称Pi)。正常血清中这种酶的抑制物约有90%活性存在于 α_1 球蛋白部分，主要抑制胰蛋白酶，因此称为 α_1-抗胰蛋白酶 (α_1-Antitrypsin，简称α_1-AT)。其余的10%活性大约存在于 α_2 巨球蛋白。

α_1-抗胰蛋白酶是由肝脏合成的一种糖蛋白，含糖量约12～14%。也有人命名为α_1-胰蛋白酶抑制物(α_1-trypsin inhibitor)。它能抑制多种酶，除胰蛋白酶外，还有糜蛋白酶、纤维蛋白溶酶、凝血酶、胶原酶、白细胞蛋白酶、弹力蛋白酶等。

1963年瑞典临床化学家 Laurell 发现在一些慢性肺阻塞性病变患者的血清蛋白电泳图谱中缺乏 α_1 球蛋白峰。通过进一步的实验证明这些病人血液中缺乏 α_1-AT。测定α_1-AT可应用免疫电泳技术，放射免疫法测出。也可使用合成的基质，如苯甲酰精氨酸对硝基苯胺或苯甲酰精氨酸 β萘胺等一类物质，测定血清对胰蛋白酶抑制的能力（简称 TIC 或 STIC，即Serum Trypsin Inhibitor Capacity)。

在缺乏 α_1-AT 病例的家属中，经过观察，调查和研究分析，发现他们有容易发生肺气肿的倾向，从而引起了临床学家的重视，也促进了 α_1-AT 与遗传型相互关系的研究。此外，还注意到 α_1-AT 缺乏症与儿童早发肝硬化有关[21]。近年来又认为这也与肝癌发病有关。因此有关 α_1-AT 的研究报告逐渐增多。

3.3.1. α_1-AT的性质、结构和遗传分型

3.3.1.1. 物理性质 α_1-AT是一种分子量较低的球蛋白，在电泳分离中，它泳动在α_1的位置。现将它的物理参数归纳于表 3-14。

3.3.1.2. 化学性质

表 3-14 α_1-抗胰蛋白酶的物理参数[18,19]

参数名称	符 号	数 值
1. 沉降系数	$S_{20,w}$	3.41S
2. 扩散系数	$D_{20,w}$	5.2
3. 微分比容	v_{20}	0.728
4. 内粘度	η	0.063， 0.068
5. 等电点	pI	pH4.0 或 4.8
6. 电泳迁移率		5.42
7. 消光系数	E_{280nm}	4.4， 5.3
8. 分子量		50,000～56,000

1) 化学结构 α_1-AT 是由单条多肽链构成，含有氨基酸残基约 400 个左右，分子量约为 50,000～56,000，含糖量约 12.4%，其中己糖 4.7%，己糖胺 3.9，唾液酸 3.6，岩藻糖 0.2。各家报告结果互有出入，这里所列数字仅供参考。α_1-AT 的氨基酸组成特点是不含胱氨酸，其半胱氨酸残基也只有 1～2 个。

2) 沉淀反应 α_1-AT 可在下列条件下发生沉淀反应：乙醇 40% (pH5.8，离子强度 0.09，蛋白 1%)；硫酸铵溶液2.4～3.2M(pH 7.0，蛋白 1%)；利凡诺水溶液 0.0065M (pH 8.0，蛋白 1%)；三氯醋酸溶液0.15M；加热 (pH5.0，0.1M 醋酸盐缓冲液，蛋白 1%)。过氯酸溶液低于 0.6M 对 α_1-AT 不产生沉淀反应，但也引起轻度混浊[16]。

3.3.1.3. 免疫性质 由于 α_1-AT 是α_1球蛋白的主要成分，因此在免疫电泳中其沉淀线很清晰。它位于白蛋白和结合珠蛋白之间（见图 3-7）。用抗 α_1-AT 单价抗血清显现的 α_1-AT 沉淀线常厚而宽，两侧对称，这点与 α_1 酸性糖蛋白不同。血清煮沸以后，α_1-AT 的抗原性就消失了。

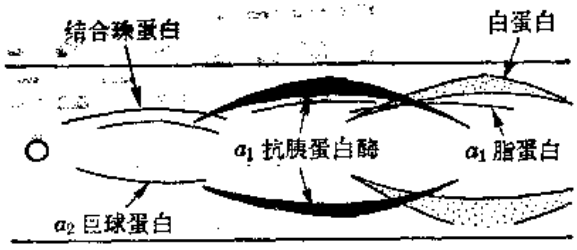


图 3-7 α_1-抗胰蛋白酶在免疫电泳中的位置[18]

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 3-15 人体 α_1-抗胰蛋白酶的氨基酸组成[18]

氨基酸名称	含氨基酸残基数/分子量以45,000计	含氨基酸残基数/分子量以50,000计
门冬氨酸 Asp	38	44
苏氨酸 Thr	26	31
丝氨酸 Ser	18	22
谷氨酸 Glu	46	50
脯氨酸 Pro	15	16
甘氨酸 Gly	19	22
丙氨酸 Ala	22	24
缬氨酸 Val	21	23
甲硫氨酸 Met	7	8
异亮氨酸 Ileu	16	18
亮氨酸 Leu	39	45
酪氨酸 Tyr	6	7
苯丙氨酸 Phe	23	29
赖氨酸 Lys	39	32
组氨酸 His	12	13
精氨酸 Arg	6	7
半胱氨酸 CySH	2	1
色氨酸 Trp	2	2
甘露糖	14	7
半乳糖		5
岩藻糖	1	—
N-乙酰葡萄糖胺	10	10
唾液酸	6	6
共 计	388	422

3.3.1.4. 生物学性质 正常血清中 α_1-AT 含量约为 200～400 毫克/100 毫升。在人体中，α_1-AT 不仅存在于血浆中，还广泛分布于尿液、唾液、支气管分泌物、泪液、脑脊液、羊水、初乳等体液中。在某些组织成熟细胞的胞浆中也可测出。

α_1-AT 的主要生物功能为抑制胰蛋白酶和糜蛋白酶。α_1-AT 占血清中抑制蛋白酶活力的 88%，其余的抑制蛋白酶活力的 9% 存在于 α_2 球蛋白中，3%存在于 α- 间胰蛋白酶抑制物 (Inter-α-Trypsin Inhibitor，简称 IαI)中[19]。α_1-AT 抑制蛋白酶的能力在高温处理，或 pH 低于 6.0 时失去活性。

α_1-AT分子上的唾液酸(或 *N*-乙酰神经氨酸，简称 NANA，*N*-Acetyl-Neuraminic Acid)对这个糖蛋白的生物活性至关重要。去除唾液酸残基的 α_1-AT 不仅失去它的生物活性，而且很快地从血循环中被清除，另一方面不含唾液酸残基的 α_1-AT 在肝细胞合成后不能被释放出来，积聚在肝组织中[21]，从而引起肝硬化。

3.3.1.5. 遗传分型 应用淀粉胶电泳 (pH4.95)，交叉免疫电泳，琼脂糖电泳(pH 8.6)，聚丙烯酰胺等电聚焦，免疫化学定量(单向扩散或火箭电泳)，配合胰蛋白酶抑制能力(STIC)的检查，可将 α_1-AT 分成不同的遗传型。在这些检查中以碱性琼脂糖连续电泳后进行免疫固定为目前报道中认为较好的检查方法。α_1-AT 遗传型的分型研究迄今已分离鉴定出 23 个等位基因，20 多种表现型。其中最常见的是 piM。在淀粉胶电泳中泳动速度最快的是 PiF。最慢的是 PiZ。常见的遗传型见图 3-8。

Pi 系统的人群调查中发现大多数正常人为M基因，纯合子为MM。MM 型的 α_1-AT 含量都正常。少数人(2～12%) 携带变种基因，如 SS、ZZ 等。曾调查英国人的 Pi 型，结果为 MM 占86%，MS 9%，MZ 3%，SS

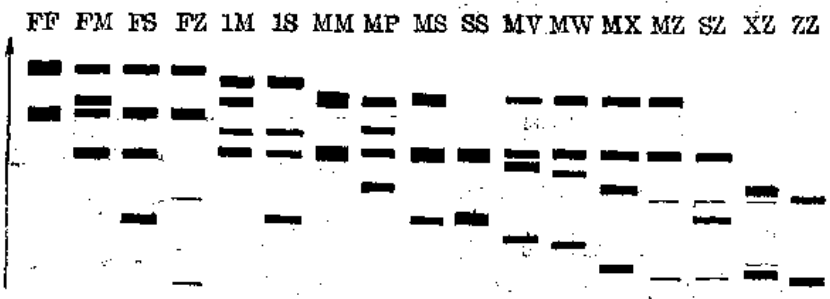


图 3-8 常见的 α_1AT-Pi 表现型示意图[19]

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 3-16 常见 Pi 系统各基因型的血清 α_1-AT浓度[23]

Pi型别	血清 α_1-AT 浓度（毫克 1/100 毫升）	与 MM 比较含量的百分比（以MM为100%）
MM	286±73	100%
ZZ	45±8	16%
SS	149±23	52%
MZ	164±44	57%
MS	215±47	75%
SZ	106±34	37%

0.25%，SZ 0.2%，ZZ 0.02%。PiZ 等位基因纯合子 ZZ 者的血清中 α_1-AT 含量可严重缺乏。有的基因型的含量可以正常，也可以偏低。

由表 3-16 可见 α_1-AT 明显减少者主要见于 PiZZ 型，减少者见于 SZ、SS、MZ 型。由于 ZZ 纯合子的双亲携带等位基因 PiZ，产生纯合子的 ZZ 表现型。因此 α_1-AT 缺乏症是一种常染色体的隐性遗传疾病。

除常见型外，在一些少见的 Pi 型如 PiP，PiW，其个体血中的 α_1-AT 含量比 PiM 为低。在 Pi 型基因缺乏的个体，如 PiO 纯合子，即使采用免疫测定方法，也只能测出70微克 α_1-AT[23]。

为什么在有的 Pi 型人群血中 α_1-AT 减少？初步实验证明可能和 α_1-AT 的合成缺陷有关，而不是由于分解代谢的增加所致。在研究 α_1-AT 同肝脏疾病的关系时发现肝细胞内 α_1-AT 堆集。因此提示 α_1-AT 的缺乏可能由于肝细胞的内质网阻止 α_1-AT 释放的缘故。也可能是由于微粒体释放蛋白的缺陷。支持这一学说的理由是 PiZ 纯合子使用雌激素后血中 α_1-AT 不增加，而 PiMM 纯合子则明显增加，而 MZ 型仅中度增加[23]。

试将纯合子 ZZ 型的 α_1-AT 与正常人的 MM 型作一比较，发现二者有明显的不同。前者在肝细胞内有对氨基水杨酸(PAS)阳性包涵体，它的 α_1-AT 糖蛋白的末端缺乏唾液酸，其糖基（如甘露糖、半乳糖、葡糖胺）含量也降低。故其分子量为 50,000，比正常人的 α_1-AT 分子量少 6,000[24]。

一般认为M型的各种变型的α_1-AT 与唾液酸结合的程度不同，也有人假设为蛋白质中氨基酸的某些种类及位置发生了变化。如 S 变型的肽图显示谷氨酸数量减少，而由缬氨酸替代了正常 α_1-AT 肽图中的谷氨酸。

3.3.2. α_1-AT 缺乏与肺气肿[21,25,33]

自从发表了关于 α_1-AT 与肺气肿有关的报道后，通过大量临床实践证实了这一现象。同时还注意到患肺气肿病人家系成员中也有人血中 α_1-AT 减少，所以考虑到这与遗传因素有关。

肺气肿病人一般以老年为多。在全部肺气

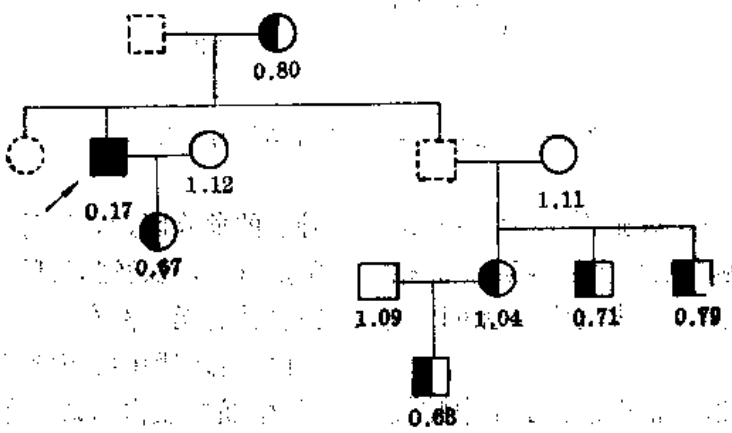


图 3-9 一个 α_1-AT 缺乏症的家系图

注：↗为先证者，肺气肿患者，数字表示膜蛋白酶抑制物活力。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

肿病人中，伴有 α_1-AT 缺乏症者仅占 1%。而在年青的肺气肿患者中，或者具有肺气肿家族史的患者中，伴有 α_1-AT 缺乏者约占 25%。另一方面，在 α_1-AT 严重缺乏者（纯合子）中多数人患有慢性阻塞性肺病（COPD，chronic obstructive pulmonary disease）。最初报告的 33 例 α_1-AT 严重缺乏者中有23例患慢性阻塞性肺病，其发病率约为一般群体的 15 倍。

这种家族性肺气肿的临床特征可归纳为以下几点：

年龄：家族性肺气肿的发病年龄比一般肺气肿的病人年轻。

性别：家族性肺气肿没有明显的性别差异，而一般人的肺气肿则男女比例为 8:1，男明显多于女。

呼吸系统症状：家族性肺气肿患者在发生肺气肿之前，其呼吸道症状可不明显，如咳嗽、咳痰，平时可出现用力后气急的症状，到晚期出现咳嗽加剧，反复发生肺部感染。一般病人常有多年的咳嗽和咳痰史，以慢性支气管炎或其它肺部的慢性感染为病因。

X线检查：家族性肺气肿主要侵犯两肺下叶，少数病例可表现为全肺，甚至上叶肺气肿或泡性肺气肿。如在X线检查中仅发现两肺底部透光度增加，应结合家族史考虑家族性肺气肿的可能性，再作进一步的检查和调查研究。

家族性肺气肿可在青春期时就发生，但大多数病人在 30～40 岁时发病。其特征是肺脏失去正常的灌气、充气，供应肺组织的血管发生变化。用肺血流造影证实有 1% 肺气肿病人合并 α_1-AT 缺乏症[20]。目前大家对 Pi 系统ZZ 纯合子表现型容易发生肺气肿这一点已无争论了。而有争论的是其他的 Pi 表现型是否也容易发生肺气肿？从观察中注意到 MZ、MS 较 MM 容易发生肺气肿，SS 型也容易发生。ZZ 在自然人群中的频率约占 0.06%，但是为什么不是所有的 ZZ 型都易发生肺气肿？这是因为阻塞性肺疾患的发病机理是复杂的，与个体的细胞免疫，以及全身的和局部的体液免疫机能都有关系。

为什么 α_1-AT 缺乏者容易发生肺气肿？

正常人体中分解白细胞的蛋白酶受到抑制，是肺部组织在炎症情况下避免遭受损害的一个重要因素。实验证明人的白细胞抽提物可以消化人的肺组织，而人的血清对此具有强烈的抑制这种消化作用。而且此种抑制作用和血清中的 α_1-AT 含量有关。目前已在实验动物体上通过气管注入或气溶吸入蛋白分解酶而得到肺气肿的模型。

通过对肺气肿病例的临床观察，注意到这

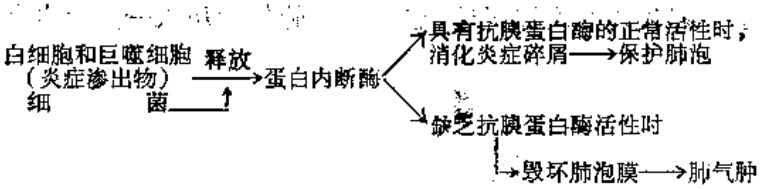


图 3-10 肺气肿病因与 α_1-AT 的关系[33]

些病例多数有吸烟史。对遗传性 α_1-AT 缺乏者，吸烟是引起肺气肿的危险因素[27]。据报道其他外因如感染、有毒气体等也可以诱发肺气肿。

国内解放军 305 医院报道杂合子型中肺气肿发病率并不高于正常人[24]。国外有的作者也否认 α_1-AT 的中度缺乏是慢性阻塞性肺病的危险因素。这种分歧可能与杂合子的鉴定方法，以及肺气肿的诊断标准不一和实验设计有无偏性有关。

由于肺气肿的病因和发病机理非常复杂，而 α_1-抗胰蛋白酶缺乏症并发肺气肿仅是肺气肿中少见的类型，而在动物气管中注入蛋白酶产生肺气肿的模型同临床所见的肺气肿

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

还有一定区别，因此蛋白酶消化肺组织引起肺气肿的假说是否能用于防治实践，还需更多的实验资料证实。

α_1-AT 与肺部其他疾病的关系：α_1-AT缺乏也可见于各种类型的肺支气管疾病，包括支气管炎、支气管扩张症及哮喘。

3.3.3. α_1-AT缺乏与肝脏疾病[21,25,28,29,30,32]

肝脏是合成 α_1-AT 的重要器官。曾观察到在婴儿的肝病患者中有20～25%伴有 α_1-AT 缺乏。而且，在从婴儿期就发生肝硬化的病例中证实 α_1-AT 严重缺乏。在PiZZ表现型中约有20～30%可发展成肝脏疾病的趋势。用光学显微镜和电子显微镜检查，可在患者的肝实质细胞中查到异常的球形颗粒，有糖原染色阳性反应。肝脏经淀粉酶处理后，用过碘酸 Schiff 染色，及 α_1-AT 荧光抗体等方法都可加以证实肝细胞中含有大量 α_1-AT。其生化特点是结构发生改变的 α_1-AT，其分子中缺乏唾液酸和某些糖类。这种颗粒具有 α_1-AT 的抗原性。此时血中 α_1-AT 的缺乏可能是由于肝细胞不能把它释放出来，或者它即使分泌到血循环中也很快被清除，或者是肝细胞的运转机制受到严重干扰之故。

ZZ 表现型的新生儿常发生持续性的阻塞性黄疸，生化方面主要是胆红素和转氨酶的变化。在发育过程中，部分病孩可好转，部分则产生进行性肝损害，发展成幼年型肝硬化而死亡。α_1-AT 缺乏的肝硬化也可在成年时发生，特别是杂合子患者，病情发展缓慢。

Sveger[32]氏调查了20万名新生儿，普查Pi系统，发现纯合子PiZZ型有120名，PiSZ有48名，PiZ-2名，PiS-1名。在120名PiZZ中有14名婴儿长期患阻塞性黄疸。

近来还观察到 α_1-AT 缺乏的肝硬化患者中有部分病例发展成肝癌。1976年报道采用过氧化物酶标志 α_1-AT 及 PAS 染色方法检查21例原发性肝癌，发现半数以上病例在肝细胞内质网中存在着积聚变性的 α_1-AT 颗粒[30]。

3.3.4. α_1-AT 缺乏的实验诊断方法

3.3.4.1. α_1-AT 含量测定　使用辐射免疫扩散法，用 α_1-AT 的单价特异性抗体，需要一系列可靠的 α_1-AT 标准品。α_1-AT 血清中含量的正常值为200～400毫克/100毫升。中度不足者为60～190毫克%，严重缺乏者低于60毫克%。

3.3.4.2. 血清胰蛋白酶抑制力（STIC）测定　1974年中国人民解放军305医院曾有报道 STIC 的正常值平均为 1.11mg/ml ±0.21或正常值大于0.85单位，中度缺乏者为0.4～0.85单位，严重缺乏者小于0.4单位。

3.3.4.3. 血清蛋白电泳　可以检测纯合子严重缺乏者，他们的血清蛋白电泳图谱中显示 α_1 球蛋白峰十分平坦，中度缺乏者（杂合子）在图谱上就不易识别。如果 α_1 只占总蛋白含量的1～2%时，要怀疑到有无 α_1-AT 缺乏的存在。

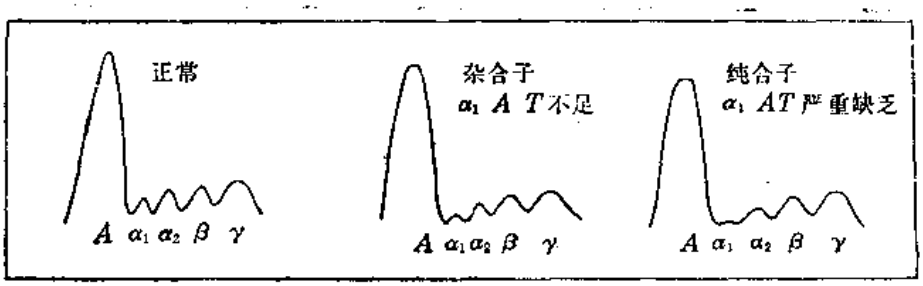


图 3-11　α_1-AT 缺乏者的血清蛋白电泳图谱

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

3.3.5. α_1-AT 缺乏症的预防和治疗

3.3.5.1. 预防

1) 开展 α_1-AT 遗传型的普查，有助于发现 α_1-AT 缺乏者。如果发现 PiZZ、SZ、MZ 及 SS 等应劝告他们避免吸烟。戒烟对预防和减轻肺气肿的发病或恶化有一定的意义。调离接触有害或有刺激性气体的工种，也可能对预防肺气肿有一定的帮助。

2) 开展遗传咨询工作：在普查工作的基础上进行遗传咨询工作，搞好计划生育。纯合子发生肝病的可能性为 20～30%，发生肺气肿的可达 50～60%。因此应尽量避免纯合子的产生。普查人群中的 Pi 类型，检出异常的纯合子和杂合子。对他(或她)们本人给予预防感染性肺部疾患的教育。对他(或她)们的婚配进行遗传咨询教育，以避免产生 PiZZ 纯合子后代的可能。这都是有效的预防方法。

3.3.5.2. 治疗

1) 采用天然的外源性 α_1-AT 治疗没有实用价值，因为 α_1-AT 半衰期仅 4 天。设想应用人工合成 α_1-AT 的代用品，或其它保护溶酶体膜的物质还未成熟。

2) 药物：在应用雌激素类避孕药后 α_1-AT 增加，但应用二乙基己烯雌酚等酶诱导剂则对 α_1-AT 缺乏者无效。采用巴比妥类药物也不能使 α_1-AT 量提高。

3) 对症治疗：在目前对 α_1-AT 缺乏症尚无特殊治疗的情况下，对阻塞性肺病可采用止咳、止痰、止喘、止炎等对症治疗。

3.3.6. 小 结

α_1-AT 是肝脏合成的一种糖蛋白，具有抗胰蛋白酶的生理功能。

α_1-AT 有许多遗传型，其中 PiZZ 纯合子 α_1-AT 缺乏与肺气肿的关系已被证实。α_1-AT 缺乏并发肺气肿这一发现对于揭示慢性阻塞性肺病的内因提供了新的线索。也进一步推动了 α_1-AT 遗传型的研究。

α_1-AT 与肝脏疾病的关系近年来引起了大家的重视。α_1-AT 缺乏可引起肝损害，发展成早年肝硬化，还可能与肝癌发病有关。

虽然对 α_1-AT 的性质和功能有很多了解，但对其详细的生理功能，以及与疾病的关系，还不清楚，需要进一步研究加以阐明。

3.4. 铜 蓝 蛋 白

微量铜是为生命所必需，过量则有毒性。人们发现铜在组织中是以与蛋白质结合的形式存在。按其在不同的组织中发现而称为血铜蛋白(红细胞中)、肝铜蛋白(肝脏中)和脑铜蛋白(脑组织中)。1969 年证明上述三种铜蛋白是相同的。1948 年 Holmberg 和 Laurell 发现血清中有一种蓝色的蛋白质，含有铜，是一种 α_2 球蛋白，具有氧化酶的性质。现在文献上都称为铜蓝蛋白 (ceruloplasmin，简称 Cp)。它的分子量约为 151,000～160,000。从它的铜含量为 0.34%，可以计算出每分子铜蓝蛋白有 8 个原子铜。

表 3-17 人体组织中的含铜蛋白质[84]

名	称	含铜量(%)	分子量	Cu 原子数/分子	分 布 处
铜蛋白	脑铜蛋白 I	0.25～0.30	35,000	1	脑
	血铜蛋白	0.32～0.36	33,000	2	红细胞
	肝铜蛋白	0.31～0.41	35,000	2	肝脏
含铜酶	铜蓝蛋白	0.31～0.34	151,000	8	血浆
	细胞色素氧化酶	0.006	—	—	大多数细胞中都有
	苯酚氧化酶(酪氨酸酶)	0.2	34,000	1	色素组织
	β 巯基丙铜酸转硫酶	0.17	35,000	1	肾、肝、肌、红细胞

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

3.4.1. 铜蓝蛋白的理化性质、免疫性质和遗传变种

3.4.1.1. 物理性质 铜蓝蛋白呈蓝色，在610nm有强的吸收峰，在320nm有弱的吸收峰。铜离子紧紧地结合在蛋白上，不能被透析掉。有的说 Cu^{2+} 和 Cu^{+} 二种离子都能结合[85]，但是只有 Cu^{2+} 是生色的，故铜蓝蛋白的蓝色强度与铜的价数有关。按当量相比铜蓝蛋白的蓝色约为硫酸铜蓝色深度的600倍[86]，如把 Cu 离子去除，或用还原物质处理之，蛋白就失去蓝色，在610nm和320nm的吸收光谱处也消失。但当它重新氧化，又恢复蓝色，因此铜蓝蛋白的蓝色是由分子中所含 Cu^{2+} 离子所致。

表 3-18 铜蓝蛋白的物理特性[87,89]

参数名称	符 号	数 值
沉降系数	$S_{20,w}$	7.08S
扩散系数	$D_{20,w}$	$3.76\times10^{-7}cm^2$秒$^{-1}$
微分比容	V_{20}	0.713
内粘度	η	0.044
等电点	pI	4.4
电泳迁移率	α_2	4.6
消光系数	E_{280}	14.9
	E_{610}	0.68
分子量	daltons	151,000～160,000

3.4.1.2. 化学性质 铜蓝蛋白约由1200个氨基酸残基组成，含氮量为14.4%，其氨基末端为缬氨酸。它也是一种糖蛋白，含糖约8%，其中己糖占3%，乙酰己糖胺2.4%，唾液酸2.4%，岩藻糖0.2%。可是，用不同的方法，各作者测得的结果互有出入，表3-19列出氨基酸组成，表3-20是含糖分析结果。

表 3-19 铜蓝蛋白的氨基酸组成[89,401]

氨 基 酸	每分子蛋白中的氨基酸分子数		氨基酸残基数/160,000	氨基酸所占百分率(%)
	Heimburger(1964)	Rydén(1972)		
赖氨酸(Lys)	73	68.4	68	5.71
组氨酸(His)	46	44.1	43	3.61
精氨酸(Arg)	45	41.5	46	3.87
门冬氨酸(Asp)	132	120.6	135	11.34
苏氨酸(Thr)	85	73.0	86	7.23
丝氨酸(Ser)	67	61.5	69	5.80
谷氨酸(Glu)	135	116.7	130	10.92
脯氨酸(Pro)	53	48.0	57	4.79
甘氨酸(Gly)	84	76.1	57	7.14
丙氨酸(Ala)	55	49.9	56	4.71
半胱氨酸$\left(\frac{1}{2}Gys\right)$	11	14.7	14	1.26
缬氨酸(Val)	66	63.8	67	6.47
甲硫氨酸(Met)	24	17.6	26	2.18
异亮氨酸(Ile)	58	53.8	56	5.55
亮氨酸(Leu)	78	72.1	76	6.64
酪氨酸(Tyr)	74	64.7	71	5.97
苯丙氨酸(Phe)	55	47.9	54	4.54
色氨酸(Trp)	20	21.6	27	2.27

虽然尚不清楚铜是以什么形式同肽键结合，但至少已知道的是铜蓝蛋白的分子中的所有铜原子并不是以相同的形式结合的。8个铜原子中有4个是 Cu^{2+}，靠它产生蓝色，容易交换；经糜蛋白酶消化后，约有一半铜是可以透析的。在有氰化物(CN^-)存在的情况下，或有一种物质能对铜起强烈反应，把铜蓝蛋白的铜夺走，产生螯合物，使铜蓝蛋白失去

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 3-20 铜蓝蛋白的含糖分析[85]

糖名称	大标度法(1965)			柱色谱法(1965)			Ryden(1975) 每分子蛋白的残基数		
	%	分子数	分子比	%	分子数	分子比	第Ⅰ式	第Ⅱ式	分子比
唾液酸	1.8	10	1	1.6	9	1	8.5	5.7	1
N-乙酰葡糖胺	2.7	20	2	2.5	18	2	15.5	9.4	2
己糖 甘露糖	4.4	39	4	4.0	36	4	14.0	9.4	4
己糖 半乳糖							12.1	7.3	
岩藻糖	0.16	2	0.2	未定	未定	未定	1.6	10	(近似比值)

铜，而成"脱铜蓝蛋白"。在体外，pH5.2 的环境下，加入过量的抗坏血酸，可以成功地将脱铜蓝蛋白和铜离子重新组合起来[87]。

二乙基二硫代氨基甲酸脂 (diethyldithiocarbamate) 能直接与游离的铜起反应，或与白蛋白结合的铜起作用产生淡黄色化合物。可是，与铜蓝蛋白结合的铜不能与二乙基二硫代氨基甲酸酯直接起反应，除非用强酸处理后使铜离子游离出来。利用这个特性，可以测定铜蓝蛋白的含量，然后按它的含铜量 (0.34%) 计算出铜蓝蛋白的定量。

用 8*M* 的尿素溶液和巯基乙醇处理后，可把铜蓝蛋白分为 4 个亚单位[87]。每个分子铜蓝蛋白约有 10 个糖链[85]。

血清铜蓝蛋白具有中度的氧化酶活力。它对多种基质都有活性，如对苯二胺、氢醌、儿茶酚、苯三酚、肾上腺素、维生素 C、5-羟色胺、多巴胺以及羟基吲哚乙酸等。临床化学家利用对苯二胺可被氧化酶氧化产生紫蓝色复合物的特性，又因为血浆中除铜蓝蛋白外没有其它物质具有氧化酶活力，故利用这一反应来比色测定铜蓝蛋白的含量。铜蓝蛋白的氧化酶活力可被 NaN_3、KCN、KSCN、NaOCN、EDTA 和二乙基二硫代氨基甲酸钠等所抑制[87,88]。

铜蓝蛋白可以在下列条件下被沉淀：乙醇 18%(pH5.2，离子强度 0.09，蛋白 1%)；硫酸铵 1.6～2.0*M*(pH7.0，蛋白 1%)；利凡诺 0.0065*M*(pH8.0，蛋白 1%)；过氯酸 0.6*M* (蛋白 1%)；三氯乙酸 0.15*M*(蛋白 1%)；加热沉淀 (pH5.0，0.1*M* 醋酸盐缓冲液，蛋白 1%)。可是铜蓝蛋白具有耐热的特性，在 70°C±0.5°C，pH5.8，0.1*M* 氯化钠条件下，加热 30 分钟，仅发生轻微变化，因而可以利用这一加热稳定的特性常常被用来提纯铜蓝蛋白[87]。

3.4.1.3. 免疫性质[87] 铜蓝蛋白具有强力的免疫抗原性，容易产生它的相应抗体。抗体能作用于铜蓝蛋白，同样也能作用于脱铜蓝蛋白。故两者都可以用免疫法作定量测定。

在免疫电泳图上，Cp 弧线与 α_2 巨球蛋白和结合珠蛋白一样，位于 α_2 区，夹在二者之间，它们的左侧与运铁蛋白弧线相交，右侧则与 α_1-AT 弧线相交。(见图 3-12)

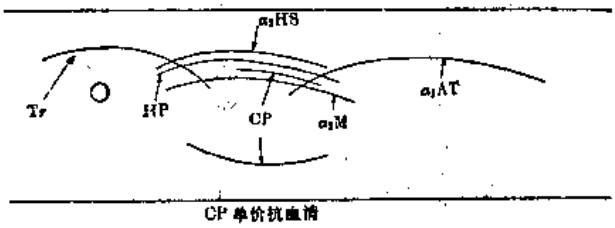


图 3-12 铜蓝蛋白沉淀弧线在免疫电泳图谱上的位置[87]

由于 Cp 在贮藏中容易变性，陈老的血清往往不能显示明确的 Cp 弧，有时难以确定它。可是，Cp 弧的弯曲度比其它主要的 α_2 球蛋白小，可以作为提示。使用特异性的单价抗血清或特异性的氧化酶染色可用来作确切的鉴定。

3.4.1.4. 遗传变种[89] 铜蓝蛋白也有遗传性多态现象。应用淀粉胶电泳，按其迁移率

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

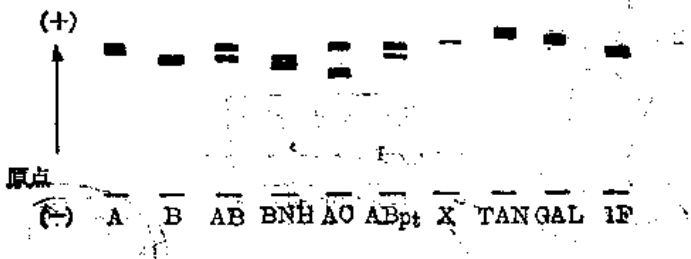


图 3-13 铜蓝蛋白各遗传表现型电泳示意图

表 3-21 铜蓝蛋白常见基因的分布频率

国家和人种		受检人数	Cp^A	Cp^B	Cp^C	Cp^{NH}
亚洲	朝鲜人	115	0.9%	97.8%	1.3%	—
	巴基斯坦	96	0.5	99.5	—	—
	印度西孟加拉	978	1.2	98.6	0.2	—
	印度孟买	287	0	100	—	—
	伊朗	198	0.3	99.0	0.7	—
非洲	尼日利亚	520	14.9	83.65	0.29	1.15
	安哥拉	909	5.2	93.5	0.4	0.9
	莫桑比克	580	4.1	95.5	0.4	—
	西非	236	7.0	92.4	0.6	—
	南非班图人	302	3.5	96.0	—	0.5
欧洲	德国人	224	1.3	98.5	0.2	—
	爱尔兰	240	1.0	98.8	0.2	—
	希腊	210	3.6	96.0	0.4	—
	冰岛	106	0.4	99.6	—	—
美洲	美国黑人	1126	5.19	93.92	0.27	0.62
	美国白人	834	0.6	99.4	—	—
	海地黑人	323	11.31	87.35	0.15	1.19
澳大利亚土著		520	0.19	99.81	—	—

的不同，发现多种变型，其杂合子则更多，迄今已发现十多种（图 3-13）。其中最常见的是 Cp^B，比 Cp^B 泳动更快的有 Cp^A、Cp^{IF}、Cp^{GAL}、CpTan 等，比 Cp^B 泳动更慢的有 Cp^C、Cp^{NH}、Cp^{Th}(Thai，泰国)。Cp 各变种在世界各民族中频率分布见表 3-21。

3.4.2. 铜蓝蛋白的生理功能、代谢和正常水平

3.4.2.1. 生理功能 关于铜蓝蛋白的代谢过程及其生理功能尚在争论之中，还没有最后定论。但初步认为它可能具有以下几种生理功能：

1）在体内似同在体外一样，铜蓝蛋白都有氧化酶的作用，特别是作为铁氧化酶(ferroxidase)，使 Fe^{2+} 氧化成 Fe^{3+}，参与铁的代谢。因此，铜蓝蛋白对铁的吸收和贮存，以及动员和增加铁的交换率都有一定的促进作用。

2）铜蓝蛋白能调节铜在体内的运输。例如将铜运输给结合铜的酶类（如细胞色素 C 氧化酶和酪氨酸酶）。用 ^{64}Cu 标记的铜蓝蛋白能将 Cu 转运给细胞色素 C 氧化酶，而白蛋白虽然它也带有 Cu，则它不能起转运的作用。

3）铜蓝蛋白有助于维持肝铜的体内稳定。肝铜排泄或几种含铜蛋白的代谢产物的排泄，正常时都由胆汁排出。一旦将垂体和肾上腺除去，使这条胆道排泄的主要途径被阻

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

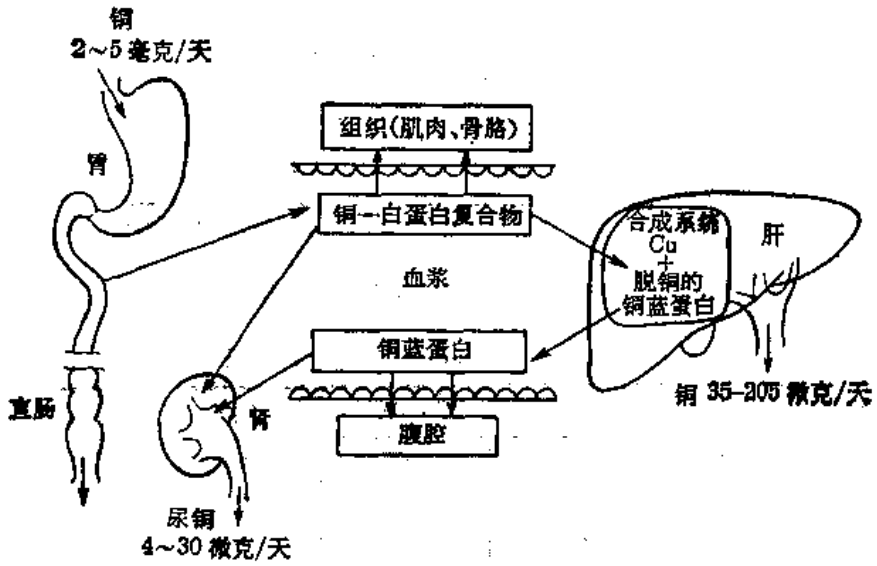


图 3-14 人体铜代谢示意图[37]

断，其后果可出现血清铜蓝蛋白的代谢性增高。胆汁性肝硬化的患者就有高水平的肝铜和血清铜蓝蛋白。

4）铜蓝蛋白还能调节胃肠道对铜离子的吸收，也能参与维持血脑屏障的完整性。

3.4.2.2. 代谢[37,38] 人体内铜的贮存总量约为 100～150 毫克，其中 90% 存在于肌肉、骨胳和肝脏内。正常血浆中约含铜 100 微克/100 毫升，其中 90%以上是以结合形式存在于血浆的铜蓝蛋白。成人从正常饮食每天获得铜约 2.5～5 毫克。富有铜的食物如肝、脑、甲壳类、巧克力等。摄食的铜在小肠上段被吸收，约为进食量的 25%。用同位素 ^{64}Cu 研究表明，被吸收的 Cu 进入血液，与白蛋白松散地结合，它以 Cu^{2+} 的形式运送到肝脏，在肝内形成肝铜蛋白(hepatocuprein)。血浆铜在食后 2 小时升高，随后很快下降，标志着铜被肝脏摄收。接着有第二次升高，这是由于肝脏释出含铜的铜蓝蛋白至血液之故。只有当肝脏合成了脱铜蓝蛋白后，Cu 才结合到 Cp 分子中去。因此，真正的运铜者是白蛋白，而 Cp 对 Cu 的代谢作用还不清楚。

3.4.2.3. 正常水平 对正常成人的报告各家略有出入，下列数值可以供作参考（表 3-22）。

表 3-22 正常成人的血清铜蓝蛋白的含量

报告者	年份	例数	单位：毫克/100 毫升			文献
			平均值	S. D.	范围	
Cox, DW	1966	165	30.4	±5	20.7～40.2	J. Lab. Cl. Med. 68:893,1966
Carruther, ME 等	1966		31.2	±5.7	19.8～42.6	J. Cl. Path. 19, 498, 1966
Ravin, HA	1961		32.3			J. Lab. Cl. Med. 58:161,1961
Kawai T	1973				27～63	[37]
Putnam, FW	1975				30～35	[39]
Bearn, AG	1966		男: 36 女: 40.9	±5.6 ±6.8	24.8～47.2 27.3～54.5	[38]

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

在个体发育过程中血清铜蓝蛋白的含量有所改变。多数例子在受孕 4 周半时胎儿开始合成，也有的肝脏到 11 周半还不能生产 Cp。正因为 Cp 的早期合成有很大不同，所以早期胎儿的血清 Cp 含量差异很大。有的胎儿在 6 周半时血清含量约 0.4 毫克/100 毫升，但是也有从 9 周半到 26 周之间的胎儿，Cp 的水平低的还不到 0.2 毫克/100 毫升，高的达到 3.5 毫克/100 毫升。也有从 27 周到足月期的血清 Cp 浓度为 4.6～15.5 毫克/100 毫升。

在出生时 Cp 的含量很少，平均约 6.5 毫克%。出生后的初期水平有所下降，这是由于母儿之间的雌激素转移宣告中断，因为雌激素能刺激铜蓝蛋白的合成。以后 Cp 慢慢上升，约在一周岁之前达到正常非孕成人的范围。

有时使用铜氧化酶活力来测定铜蓝蛋白，得到低水平的 Cp。可分二种情况，一是铜蓝蛋白确实不足，另一是脱铜蓝蛋白并非不足，而是铜的结合不足使氧化酶活力缺乏。用免疫化学法来测定 Cp，发现蛋白量接近正常。

正常成人的血清 Cp 水平有很大的种族差异，东方人平均范围可低到 21 毫克%，白种人为 29 毫克%，美洲印第安人为 38 毫克%。足月孕妇的平均值不同的组可从 50～90 毫克%。

人体其它体液的 Cp 水平值为：羊水 2.6 毫克%，脑脊液 0.22 毫克%，人泪约 3.3 毫克%，肝脏 90 毫克%，胆囊胆汁 120 毫克%。

3.4.3. 铜蓝蛋白的病理变化

铜蓝蛋白也属于一种急性反应性蛋白，所以在许多疾病中可以发生改变。其临床异常大致可归纳为以下原因：

获得性血清铜蓝蛋白含量减低者：

摄入不足者，如营养不足、吸收不良综合征；

蛋白丢失者，如肾病综合征、失蛋白胃肠病；

合成不足者，如急性肝炎等肝脏损害；

其它，如多发性硬化症、严重贫血等。

获得性血清铜蓝蛋白含量增高者：

有急性及慢性炎症性疾病，如病毒、细菌、寄生虫等各种感染，以及风湿病、类风湿性关节炎，每当炎症消失后，即可回复到正常；

恶性肿瘤，特别是急性白血病、何杰金氏病、再生障碍性贫血，按 1000 例癌症统计，血清 Cp 水平平均高达 93 毫克/100毫升；

组织坏死，如心肌梗死，手术后可能是由于机体的急性反应性，促使铜蓝蛋白合成增高；

肝病时也有增高，这是由于胆道排泄铜受到阻断之故，如胆汁性肝硬化；

神经精神系统的疾病，如急性精神分裂症、震颤性谵妄、毛细管扩张性运动失调等，因铜蓝蛋白能氧化中枢神经系统的胺类；

在妊娠期的三个月时，孕妇的血清 Cp 即有升高，以后继续上升，血清铜也逐渐升高，二者的高峰可高达正常的 2～3 倍。妊娠期中如 Cp 突然上升表示即将分娩或流产。相反若突然下降，可能与胎儿死亡有关。

应用雌激素或避孕药后也可使血清 Cp 和 Cu 增高。14 名健康妇女每天口服 10 毫克避孕药羟炔诺酮 (norethynodrel) 或炔雌甲醚 (mestranol) 共 21 天，前后都用原子吸收分光光度计测定血清铜的变化，服前血清铜的平均值为 142 微克/100毫升，口服一周期后，平均上升到 241 微克/100 毫升，二者的差异非常明显。同样，一组妇女 25 名，服含雌激素的避孕药，得血清 Cp 平均值为 80.3 毫克/100 毫升，而一组 23 名的对照组同样年龄的健康妇女得平均值为 31.2 毫克/100 毫升。

经过高度训练的运动员血中铜蓝蛋白水平升高，而非运动员至少要训练几小时后才会升高。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

3.4.4. 遗传性铜蓝蛋白缺乏症——肝豆状核变性[38,41]

3.4.4.1. 定义 本病是一种铜代谢障碍的疾病，因遗传缺陷，不能合成铜蓝蛋白而得名。早在1912年由 Wilson 首次描述本病的临床表现和特点，因而又称它为 Wilson 病。本病的特点是过量的铜沉积于组织中，尤其在肝、肾、脑、角膜等处。临床特点为进行性肝硬化，伴同因基底神经节豆状核变性而引起的神经症状，故又称为肝豆状核变性。

3.4.4.2. 遗传 发病率为1/200,000，基因频率，即杂合子在全体居民中的携带者有1/200。大多数患者是近亲结婚的后代。故本病系常染色体隐性遗传。

3.4.4.3. 发病原因 已知本病是由于铜蓝蛋白和铜代谢障碍及遗传缺陷所致，但其发病机制至今尚未得到满意的解释。初步的假设如下：

1) 铜在组织中的沉积：本病的临床表现都是由于过量的铜沉积于组织中所引起的毒性作用，尤其在肝、肾、脑等组织特别明显。肝脏中铜的浓度可达正常的5～30倍（正常为20～45微克/每克肝组织的干重，而患者达94～1360微克，甚至达500～2000微克），引起肝细胞的坏死，发展为肝硬化。铜沉积于肾脏，使近曲小管损害，而出现氨基酸尿、蛋白尿等；沉积于脑组织引起神经系统的毒性反应；沉积于角膜形成具有诊断特性的褐色素环（Kayser-Fleischer 氏环）。铜被红细胞摄取后发生溶血性贫血。

2) 铜的沉积是由于肠道吸收过多和胆道排泄减少。患者的饮食中铜含量正常（2～5毫克/天），但粪便中铜离子却比正常人少。实验注意到患者口服微量铜后，也得同样结果，故认为铜的吸收过多。铜主要由胆汁排泄，其铜的含量正常为35～205微克/100毫升胆汁，通过粪便排出体外，因此粪便中排铜减少是肠道吸收过多和胆道排泄减少的综合结果。

3) 遗传缺陷使肝脏不能合成铜蓝蛋白。患者血清中的 Cp 含量还不到正常值低限的一半，甚至接近于零。用标记同位素 ^{67}Cu 证明 Cp 减少是由于合成障碍，而不是破坏过多。然而为什么 Cp 的缺乏能导致 Cu 在组织中大量沉积，其机理尚不明。

4) 血清铜与 Cp 之间以及尿铜排泄增多的关系。正常时血清 Cu 约100微克/100毫升(80～140)，其中95%是牢固地结合于 Cp 分子中，只有5%Cu 疏松地结合于白蛋白。本病患者血清铜蓝蛋白明显下降时，血清 Cu 只轻度降低，常为60～80微克%，不象 Cp 减低得那么显著，因此结合于白蛋白的铜比正常多。与白蛋白结合的铜容易离解而游离出来，经过肾脏被排泄出来，使尿铜明显增高。正常尿铜只有4～30微克/24小时，本病患者的尿铜24小时排泄量大于100微克，甚至超过1.2毫克。

3.4.4.4. 临床表现 通常该病的发病年龄都在青少年时期，大多在6～20岁，6岁以前发病者很少见，也有极少数迟发者年龄已40岁。起病方式很不一致，约有40%病人是以肝损害为主，多发生在儿童，发病形式象慢性活动性肝炎，后来发展到肝硬化，伴有蜘蛛痣、黄疸、肝脾肿大、腹水、便血等肝功能不全的症状，血液生化肝功能试验常呈阳性，如白球倒置，絮浊反应异常，碱性磷酸酶中度增高，凝血酶元时间延长等。约有40%病人是以神经症状为主，多发生在成年病人，有发抖、发音和吞咽困难、运动失调、体态异常、僵硬、震颤，偶有癫痫发作等，约有20%病人出现精神症状，有时可被误诊为精神分裂症。也有患者兼有神经损害和肝病表现。

3.4.4.5. 生化诊断依据

1) 血清铜蓝蛋白明显降低，用免疫法定量低于20毫克%。如用氧化酶测定法用光密度表示其活力，低于0.1。（正常为0.2～

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 3-23 遗传性铜蓝蛋白缺乏症的铜代谢改变

	含量单位	正常		本病患者
		平均	范围	
血清铜蓝蛋白	毫克/100毫升	33	25～43	1～20
血清铜	微克/100毫升	114	81～147	10～120
尿铜排泄量	微克/24小时	15	5～25	100～4,000
肝铜含量	微克/克干重	31	18～45	250～2,000

0.532 光密度)。

2) 血清铜低于 80 微克/100 毫升。

3) 尿铜高于 100 微克/ 24 小时。

4) 肝铜含量高于 250 微克/每克干重。

此外，患者还有肾功能的损害，影响肾小管的重吸收，常有氨基酸尿症，尿中显著增高的氨基酸有胱氨酸和苏氨酸；中度增高的有：甘、丝、酪、缬、赖氨酸以及谷氨酰胺和门冬酰胺；小量丢失的有：色、鸟、组氨酸等。同样，可有蛋白尿，肾小管回收葡萄糖的能力减低，所以有些病例出现糖尿。还有磷酸盐尿即肾小管磷重吸收(TRP)减低、钙尿，长期的磷酸盐尿和钙尿，可发生肾结石症、骨质疏松症、或佝偻病、骨质软化病。

3.4.4.6. *治疗原则* 治疗遗传性铜蓝蛋白缺乏症应针对存在的生化障碍进行：

1) 控制摄入的铜，不吃含铜丰富的食物，如肝、贝壳、巧克力、核桃等，以减少从消化道吸收铜。

2) 促进铜的排泄，曾有人主张采用高蛋白饮食产生氨基酸尿促进尿铜的排泄。

3) 抗铜剂的应用，很久以来一直使用二巯基丙醇 (BAL) 2.5 毫克/公斤，每月注射 10～15 天。但此药不仅疗效不显著，还容易产生抗药性，加上毒性反应大（产生药疹，促使神经症状恶化等），故目前已较少使用。

4) 使用D青霉素胺，此药在还原态时具有稳定的 SH 基，易与铜结合，也促使肾小球排泄铜离子，此药不仅可减轻症状，还对无症状者有预防作用。剂量每日 1～1.5 克，同时附加每日服吡哆醇(B_6)20 毫克。

3.5. 结合珠蛋白(Hp)

结合珠蛋白 (haptoglobin 简称 Hp) 是在 1938年由两名法国人(Polonovski, M 和 Jayle, M) 首先提出来的。这是血清 α_2 区球蛋白中的一种糖蛋白，它的生理特性是能与血红蛋白结合，它也是急性期的反应物，故在急性炎症时增高。1955年应用淀粉凝胶电泳技术发现人血清结合珠蛋白有 3 种常见的遗传类型，称为 Hp1-1、Hp2-1 和 Hp2-2 型。此后对结合珠蛋白的研究为人类提供了有意义的见解，使我们认识到基因的融合和基因之间交换的过程在 Hp 是怎样进行的。对 Hp 的理化特性、遗传现象以及临床病理等都有进一步的认识。

3.5.1. 结合珠蛋白的特性、结构和分型

3.5.1.1. *物理特性* Hp 是一种 α_2 球蛋白，由于它有单体和多聚体之分，故它的多态性导致他们的物理性质的多样性，Hp1-1 是单体，呈均一的蛋白，在电泳上呈单一区带。Hp2-1 和 Hp2-2 都是多聚体，不均一，在超离心和电泳中至少可分为三条区带。因此它们的分子量、物理常数等都不相同。

结合珠蛋白又是一种糖蛋白，在 0.6*M* 过氯酸中是可溶的，不被沉淀。可是 Hp1-1 单体的溶解性比 Hp2-2 多聚体高。而且后者在 1.8～2.2*M* 下被沉淀，前者在 2.0～2.4*M* 下被沉淀。

1973 年 Fuller 氏把多聚体解开成亚单位，每个亚单位由 α^2 和 β 肽链以 1:1 组成，2个

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

以上的 α^2/β 亚单位由二硫键联接在一起形成一系列多聚体。如 $\alpha_2\beta_2$、$\alpha_4\beta_4$……$\alpha_n\beta_n$，并按理论得到它们的分子量范围为 171，000～456，000。这说明为什么 Hp2-2 的理化参数有较大的分歧。显然报告的 Hp2-2 的物理常数常代表它的平均值。

Hp1-1 的分子链公式可用$(\alpha^1\beta)_2$表示，Hp 2-2是 $(\alpha^2\beta)_n$，Hp2-1 的假设公式应包括杂交多聚体：$(\alpha^1\beta)_m\cdot(\alpha^2\beta)_n$。

Hp1-1 纯合子的分子量约为 100,000。从顺序资料计算得 α^{1S} 链的分子量为 9,304，从超离心测定 β 链的分子量为，42,582，$(\alpha^{1S}\beta)_2$ 共计是 103,772。1 分子 Hp1-1结合 1 分子 Hb，得分子量约为 165,000。Hp2-2 多聚体不包括 Hb 的分子量，平均为 400,000，Hp 2-1 平均分子量为 220,000。

等电点：Hp1-1 为 pH4.2～4.25，Hp2-2 为 pH4.1～4.2。

结合珠蛋白的主要物理参数归纳于表 3-24。

表 3-24 结合珠蛋白的物理参数表

参数名称	符号	Hp1-1 型	Hp2-1 型	Hp2-2型
沉降常数	$S_{20,w}$	4.48±0.1	4.88,6.5等	7.58
扩散常数	$D_{20,w}$	4.7		
微分比容	v_{20}	0.72		
分子量		约100,000	约200,000	约400,000
等电点	pI	4.20～4.25		4.1～4.2
电泳迁移率		4.5		

3.5.1.2. 化学性质 以结合珠蛋白 Hp1-1 为例，它含氮约 11.2%，它也是一种糖蛋白，含糖约 19.3%（己糖 7.8%、己糖胺 5.3%、唾液酸 5.3%、岩藻糖 0.2%）。它不被 0.6M 过氯酸沉淀，而在 2.0～2.4M的硫酸铵浓度下被沉淀。

分子结构：结合珠蛋白 Hp1-1、Hp2-1 和 Hp2-2 三者之间的氨基酸组成差异不大，它们都有相同的 β 链，而 α 链虽有 α^1 和 α^2 之分，但 α^2 链是 α^1 链的部分重复，故 α^2 链的分子量大于 α^1，但它们的氨基酸组成的差别并不大。α 链含有特别多的二羧酸和特别少的羟基氨基酸及亮氨酸，缺乏甲硫氨酸和色氨酸，相反，后二者存在于 β 链，而且富有羟基氨基酸和亮氨酸，而门冬氨酸和谷氨酸含量不高也不低。因此 α 和 β 二种链在氨基酸组成上有相互补充的现象。从表 3-25 可知 α 和 β 链各含多少氨基酸残基，同时也可以看出 β 链差不多是 α^2 链的二倍长，约为 α^1 链的四倍长。

表 3-25 结合珠蛋白的 α^{1S}、α^{1F}、链 α^2 链、β 链和 Hp1-1 的氨基酸组成[45]

氨基酸名称	α^{1S}	α^{1F}	α^2	β	Hp1-1
赖氨酸	8	9	15	22	64
组氨酸	2	2	4	10	23
精氨酸	2	2	4	5	14
门冬氨酸	15	15	29	28	88
苏氨酸	3	3	5	19	44
丝氨酸	2	2	8	15	40
谷氨酸	9	8	16	29	75
脯氨酸	7	7	11	18	43
甘氨酸	7	7	12	20	51
丙氨酸	5	5	8	21	50
半胱氨酸	4	4	7	6	20
缬氨酸	8	8	12	27	63
甲硫氨酸	0	0	0	4	8
异亮氨酸	3	3	5	13	30
亮氨酸	3	3	6	23	53
酪氨酸	5	5	10	12	34
苯丙氨酸	0	0	0	8	16
色氨酸	1	1	2	5	14
合计	84	84	143	280	725
分子量	9,300	9,309	17,300	42,580	104,000

当结合珠蛋白被巯基乙醇和尿素处理后，Hp1-1 分子被解离成一对 α 链和一对 β 链。β 链是各种 Hp 遗传型所共有的，而 α 链可分成 α^{1F}、α^{1S} 和 α^2 三种。每个 α 链都有相同的缬氨酸组成 N 末端和谷氨酰胺组成 C 末端。α 链经糜蛋白酶消化水解后可被分成几个肽段，α^1 和 α^2 都可分离得相同的肽段，图 3-15 表示 Hp 的几种肽链在电泳中的移动位置。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

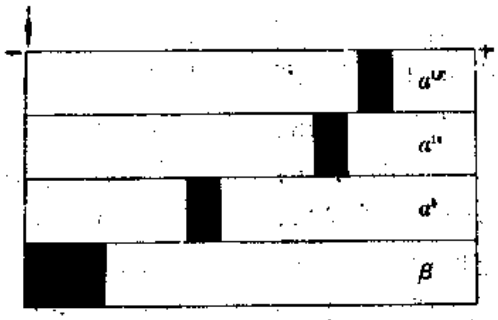


图 3-15 结合珠蛋白的几种肽链在电泳中的移动位置

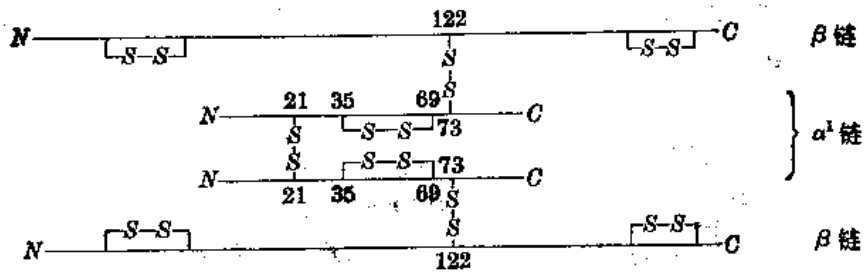


图 3-16 人的 Hp1-1 结构示意图[45]

Hp-α 链的一级结构：

Hp-α^{1S}: NH_2-缬-胺-门-丝-甘-胺-门-缬-苏-门-亮-丙-门-门-甘-胺-脯-脯-脯-赖-
连接另一α链 半胱-异亮丙组甘酪缬谷组丝缬精酪胺半胱-门赖胺酪酪赖-
亮精苏胺甘门甘缬酪苏亮胺胺谷赖胺色亮胺赖-
丙缬甘门赖亮脯谷半胱-谷丙缬半胱-甘赖脯赖门胺脯丙-
门胺脯缬谷胺—COOH
↑连接β链

Hpα^{1S} 链的第 54 位氨基酸残基是谷氨酸

Hpα^{1F} 链的第 54 位氨基酸残基是赖氨酸

Hp-α^{1F}: NH_2-缬-胺-门-丝-甘-胺-门-缬-苏-门-亮-丙-门-门-甘-胺-脯-脯-脯-赖-
半胱-异亮丙组甘酪缬谷组丝缬精酪胺半胱-门赖胺酪酪赖-
亮精苏胺甘门甘缬酪苏亮胺胺赖-谷色亮胺赖-
丙缬甘门赖亮脯谷半胱-谷丙↓门门甘胺脯脯脯赖-半胱-
异亮丙组甘酪缬谷组丝缬精酪胺半胱-赖胺酪酪赖-亮-
精苏胺甘门甘缬酪苏亮胺胺谷赖胺色亮胺赖-丙-
缬甘门赖亮脯谷半胱-谷丙↑氧半胱-甘赖脯赖-门胺脯丙-门胺-
脯缬谷胺—COOH

注：图中箭头↑和横线—的意义详见下文说明。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

α^2 链实际上就是二条 α^1 链的部分复合所构成，即 α^{1F} 链的前 71 个氨基酸残基与 α^{1S} 链的后72个氨基酸残基联接成 143 个氨基酸组成的肽链。换一种方式讲，α^2 链的 N 端的 12 个氨基酸残基和 C 端的 13个氨基酸残基，这二段是与 α^1 链相同的，它的中段从 13～130(共 118 个氨基酸)是 α^1 链中段的从 13～71 (59 个氨基酸) 重复二次 (59×2＝118)而成，前段是 α^{1F} 链的 13～71，第 54 位是赖氨酸，后段是 α^{1S} 链的 13～71，接在 71 后面，使第 113 位是谷氨酸。

为什么 Hpα^2 链的氨基酸顺序会与 α^1 链十分相似呢?这是因为 α^2 链是由二条 α^1 链，即一条 α^{1F} 和一条 α^{1S} 的基因融合而成。换言之，α^2 是由一个 Hpα^{1F} 基因和一个 Hpα^{1S} 基因的部分复制所得的产物。这个解释符合于肽段图和 α^1 和 α^2 二者的相应分子量。图 3-17，可以形象化地阐明 Hpα^2 链的融合过程。

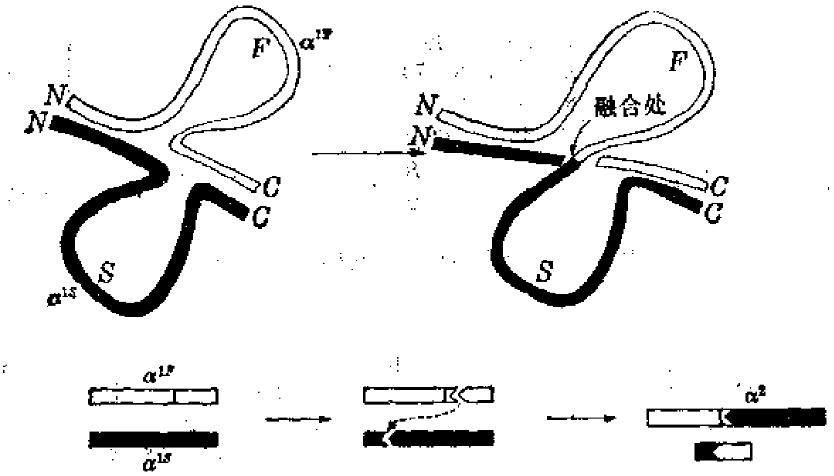


图 3-17　Hpα^2 链的融合基因来自 α^{1F} 和 α^{1S} 之间的交叉交换

Hp-β 链的一级结构：

β 链是三种基本 Hp 遗传型所共有的，表现在它们氨基酸组成相同，抗原决定簇相同，经胰蛋白酶水解后小肽图谱也相同。Hp 分子中的全部碳水化合物都结合在 β 链上，Hp β 链的全部氨基酸顺序尚未完全搞清，已确定的只有最初一小段：

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
异亮	亮	甘	甘	组	亮	门	丙	赖	甘	丝	苯丙	脯	色	谷胺

16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
丙	赖	甲硫	缬	丝	组	组	门胺（—CH_2O）	亮	苏	苏	甘	丙	苏	亮…

注：—CH_2O 表示结合在 β 链的碳水化合物

Hpβ 链上的糖肽和糖辅基：人类 Hp 分子上全部碳水化合物都结合在 β 链上。糖对 Hp 的构型并无质量上的差别，不同 Hp 遗传型所含的糖肽是相同的。糖的含量约为 20%，但各个作者报道有不同的数值。己糖中以半乳糖(5.3%)和甘露糖(2.5%)为最多，己糖胺和唾液酸几乎相等，各约 5.3%，岩藻糖 0.2%。在分子量约为 100,000 的 Hp 中有 7 个低聚糖单位。

3.5.1.3. 免疫性质　Hp 在免疫电泳图谱中容易观察到，因 Hp 的抗原性反应很强，它在球蛋白 α_2 区域中含量较高(其量仅次于 α_2 巨球蛋白)。不同类型的 Hp 有类似的抗体特性，但近年来报道用 Hp2-2 抗血清可把 Hp2-2 与 Hp1-1 区别开来。

在琼脂电泳中，Hp1-1、Hp2-1、Hp2-2 有移动速度不同的差别；Hp1-1 移动最快，Hp 2-2 最慢，因此不同遗传型的免疫电泳图谱可能有区别。血清如保存时间太长移动率也会减慢，血清中的血红蛋白与 Hp 结合产生 Hp-Hb 复合物，也可使移动较慢，泳动于 α_2 及 β 区带之间。在免疫电泳图谱中正常人血

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

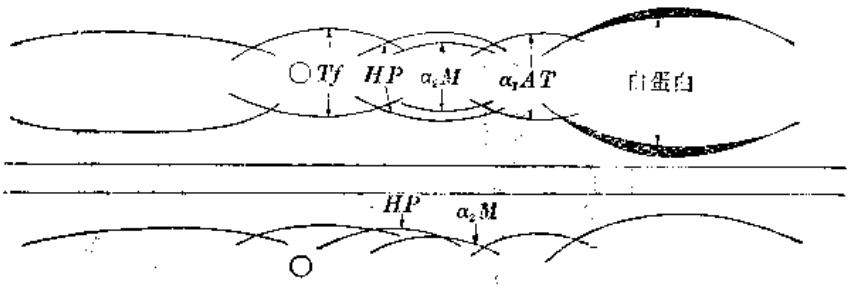


图 3-18 结合珠蛋白在免疫电泳图谱上的位置

清 Hp 的位置是在 α_2 区，可以与 α_2 巨球蛋白(α_2M)相同位置，它的均匀沉淀带的半径曲线较小，常与 α_2M 区带平行。但有时可以与 α_2M 区带交叉，特别可见于溶血血清。

根据以上特性，如采用单价特异性的抗血清，易于观察 Hp 带，Hp 与游离 Hb 结合后可用过氧化物酶反应染色识别（联苯胺或邻联二茴香胺染色）。

3.5.1.4. 遗传分型 α 链的基因突变和基因融合复制：已知突变有三种类型：(1) α 链的单步突变，导致在 54 位上的谷-赖取代，得 α^{1S} 谷氨酸和 α^{1F} 赖氨酸，(2)染色体的融合重排，导致基因的部分复制，使 α^{1F} 和 α^{1S} 联接成 α^2 链，(3) α 链或 β 链合成率的控制失调，使 Hp 合成减少，似同地中海贫血一样，导致量的变种，它使 α^1 或 α^2 的基因表达减低，得低结合珠蛋白血症或无结合珠蛋白血症，简称Hp°。

Hp1-1 型个体的血清 Hp 一般比 Hp2-2 型的水平高。低 Hp 血症少见于 Hp1-1 表现型，但并不少见于 Hp2-1 表现型，它对 α^2 链的合成减低。美国黑人的无 Hp 血症的频率相当高，成人约 4%，儿童约 12%。

正常血清中加入少量 Hb 后，血清中的 Hp 与 Hb 结合成血红蛋白-结合珠蛋白复合物（简称 Hb-Hp）。在淀粉胶电泳法分离后用联苯胺染色，可出现三种最常见的表现型，分别定为 Hp1-1 型、Hp2-1 型和 Hp2-2 型及其亚型(图 3-19)(表 3-26)。

最初提出的遗传假说认为 Hp 的合成是由一个常染色体控制，其位点上有一对等位基

表 3-26 结合珠蛋白的常见遗传型

电泳类型	基 因 型	表 现 型
Hp 1-1	Hp1F/Hp1F Hp1F/Hp1S Hp1S/Hp1S	Hp1F-1F Hp1F-1S Hp1S-1S
Hp 2-1	Hp^2/Hp1F Hp^2/Hp1S	Hp2-1F Hp2-1S
Hp 2-2	Hp^2/Hp^2	Hp2-2

因，Hp^1 及 Hp^2。凡 Hp^1 基因纯合子其血清中只有 1-1 型 Hp 蛋白质分子；Hp^2 基因纯合子则有 2-2 型的 Hp；而 Hp^1 和 Hp^2 杂合子就有 2-1 型 Hp。以后进行的广泛家庭调查证明这个假说是正确的，并依此推断1-1型的父母不应当有 2-2 型的子女，2-2 型的父母也不应当有 1-1 型的子女，若 1-1 与 2-2 型交配则只应当生出 2-1 型子女，调查的结果也与此相符。

由于三种 Hp 在不同地区或民族中分布不同，在遗传学及人类学引起了注意。采用淀粉胶电泳方法所得结果按 Hp^1 基因出现率递增次序排列，则亚洲人 Hp^1 基因出现率较低，欧洲各民族次之，中南美洲和非洲本地人的 Hp^1 基因出现率最高（东方民族 Hp^1 出现频率 0.261，白种人 0.384，黑人 0.552）。我国各民族人民中 Hp 基因频率还缺乏系统的材料，夏其昌等 1963 年报道上海地区 102 名献血员调查 Hp^1 基因频率为 0.3 与国外对少数华侨的研究结果很接近。日本发表的 Hp 遗传类似调查结果为：Hp1-1 为 8.3%，Hp2-1为 38.5%，Hp2-2为 53.2%。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

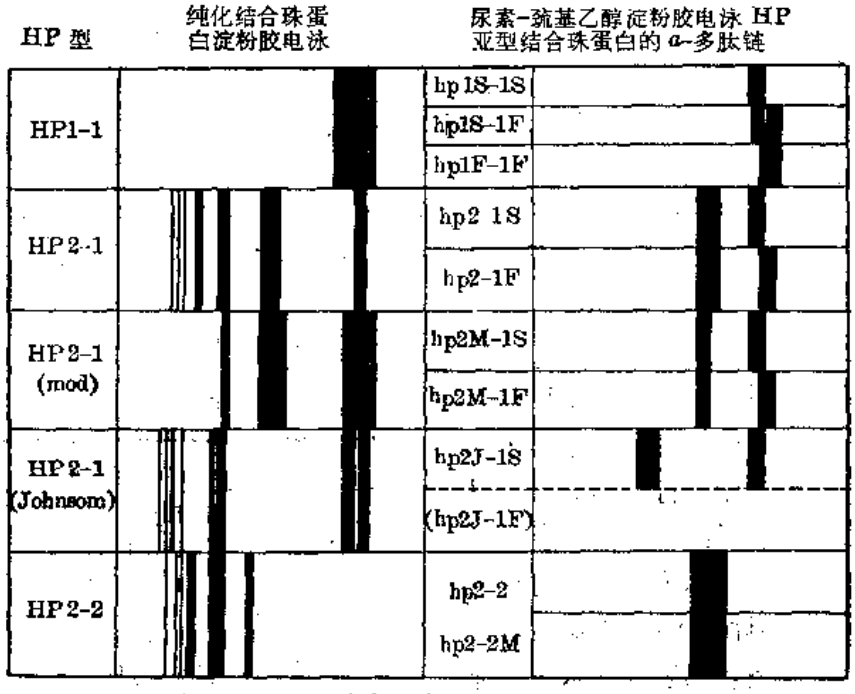


图 3-19 淀粉胶电泳中 Hp 的不同类型图。

除上述三种常见 Hp 表现型外，陆续发现一些比较少见的类型(表 3-27)，如Hp2-1 变型(简称 Hp2-1M 型)，Hp Johnson 型，一部分无血管内溶血现象者的血清中没有 Hp 或含量很微，Hp0-0 型等。这些较少见的血清 Hp 表现型在遗传上怎样解释？是 Hp 位点上另外存在少见的等位基因呢？还是在另外的位点上另有修饰基因存在？Hp^0 等位基

表 3-27 人类结合珠蛋白系统的少见遗传型

在 pH8.6 淀粉胶上的异常表现型	注 释	基因符号	遗传型同正常表现型结合	遗传型同异常表现型结合
Hp2-1*Carlberg*	Hpα 1 合成减少	Hp^{1ca}	Hp^{1ca}/Hp^{1}	Hp^{1ca}/Hp^{1ca}, Hp^{1ca}/Hp^{2}
Hp2-1*Johnson*	Hpα 链重复三次	Hp^{J}		Hp^{1}/Hp^{J}, Hp^{2}/Hp^{J}, Hp^{J}/Hp^{J}
Hp1-P	当与 Hb 复合时，仅见于正常凝胶	Hp^{P}		Hp^{P}/Hp^{P}, Hp^{P}/Hp^{1s}
Hp2-P				Hp^{P}/Hp^{1F}, Hp^{P}/Hp^{2}
Hp2-L	当与 Hb 复合时，仅见于正常凝胶	Hp^{L}		Hp^{L}/Hp^{2}, Hp^{L}/Hp^{1}, Hp^{L}/Hp^{L}?
Hp1-H	与 Hb 结合或不结合，均见于正常凝胶	Hp^{H}		Hp^{H}/Hp^{1}, Hp^{H}/Hp^{2}, Hp^{H}/Hp^{H}
Hp2-1(Trans)	Hp 2 合成减少	Hp^{2tr}	Hp^{1}/Hp^{2tr}	Hp^{1}/Hp^{2tr}, Hp^{2tr}/Hp^{2tr}
Hp2-1(Haw)	Hp 2 合成减少	Hp^{2haw}	Hp^{2}/Hp^{2haw}	Hp^{1}/Hp^{2haw}, Hp^{2haw}/Hp^{2haw}
HpAb	Hp 2 合成减少	Hp^{Ab}	Hp^{2}/Hp^{Ab}	Hp^{1}/Hp^{Ab}, Hp^{Ab}/Hp^{Ab},
Hp2-1D	当与 Hb 复合时，不能检出	Hp^{1D}		Hp^{1D}/Hp^{1D}, Hp^{1s}/Hp^{1D} Hp^{1F}/Hp^{1D}, Hp^{2}/Hp^{1D}
Hb1-B	可能1α 链或 2α 链突变	Hp^{B}		Hp^{1}/Hp^{B}, Hp^{2}/Hp^{B},
Hb2-B				Hp^{B}/Hp^{B},
Hp1-*Marburg*	一个 Hpβ 链突变	Hp^{Mb}		Hp^{Mb}/Hp^{Mb}, Hp^{1}/Hp^{Mb},
Hp2-*Marburg*				Hp^{2}/Hp^{Mb},
Hp2-1*Bellevue*	一个 Hpβ 链突变	Hp^{Bell}		Hp^{1}/Hp^{Bell}, Hp^{2}/Hp^{Bell}, Hp^{Bell}/Hp^{Bell}

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

因是否是 Hp^0/Hp^0？但有人认为 Hp2-1M型和 Hp0-0 型都是 Hp2-1 型的变异，提出在 Hp 位点上有一等位基因 Hp^{2M}（Hp^{2M} 是 Hp^2 的突变基因）的假说，但这一假说难以解释所有 Hp 的多态现象。另一种假说认为 Hp 的基因位点中有两种性质不同的基因，一为控制基因 C，一为结构基因 Hp。控制基因 C^1 和 C^2 分别产生遗传物质 A^1 和 A^2。后两者能激活结构基因 Hp^1 和 Hp^2。如果控制基因 C^2 发生突变，A^2 不能生成，结构基因 Hp^2 被激活程度大为减弱，受基因 Hp^2 所决定的蛋白生物合成就相应受到障碍，因而出现 Hp 2-1M 型，同样情况如 C^1 和 C^2 都发生突变，则 Hp^1 和 Hp^2 都不能被激活，使体内合成结合珠蛋白的能力遭受缺陷而表现 Hp0-0 型，这种假说是否完善还有待进一步证明。

3.5.2. 结合珠蛋白的生理功能和代谢

3.5.2.1. *生理功能* Hp 具有与 Hb 结合的功能，不论在体内或离体，一分子 Hp 能与一分子 Hb 结合成 Hp-Hb 复合物。这个功能称为 Hp 的 Hb 结合力。Hp 1.3 毫克能结合 1 毫克 Hb。正常存在于全部血浆中的Hp 量足能结合约 3 克 Hb，相当于 10 毫升的压积红细胞或 12 毫克的铁，约为 Hb 每天周转率的一半。能与 Hp 结合的是氧合 Hb，高铁血红蛋白和 COHb，不是还原 Hb，都是含 α 链的 Hb，如 A、F、C、D、S 等，不是缺乏 α 链的 HbH(β_4) 和 Hb Barts(γ_4)。血红素和肌红蛋白也都不能与 Hp 结合。可是 Hp 的结合功能没有种族特异性，不论人或动物的 Hp 均能与其它动物（如猴、马、牛、犬、兔、鼠等）的 Hb 结合。

Hp 的这种结合功能还能防止铁的丢失。如果血中没有 Hp，则由红细胞破坏而释出的游离血红蛋白很快地被肾脏清除，并能损伤肾小管。Hp 的存在能以高度亲和力与 Hb 很快结合成大分子，使它不再透过肾小球膜，从而既保存了铁，又保护了肾脏免受损害。只有当血浆内游离 Hb 量超过血清 Hp 的结合能力时，即血中 Hp 完全被饱和后，游离 Hb 才能排出或 Hp 合成减少或分解代谢加速时才发生 Hb 尿症。因此，Hb 的肾阈主要靠血中 Hp 量来确定。正常人产生 Hb 尿症的血浆 Hb 浓度的肾阈一般在 100～140 毫克%。

Hb 在与 Hp 结合后，增强了它的过氧化物酶的活性，同时它变得更容易在网状内皮系统被吞噬。换言之，Hp-Hb 复合物比游离 Hb 更容易被吞噬，从而有效地适应铁的重新利用。此外，Hp 也是急性期反应物之一，它可以提高对各种炎症刺激的反应。

3.5.2.2. *代谢*

1) Hp 的合成：肝脏是合成 Hp 的主要器官，其它如脾脏、淋巴结也有次要作用。在肝脏移植后，脏器供者的 Hp 遗传型代替了受者原来的遗传型，因而可以认为肝外合成的作用不大。

2) Hp 的分解：在正常生理情况下 100毫升血浆移去 0.3 毫克血红蛋白的速度非常迅速，半衰期约为 9 分钟，但 50%以上的 Hp 半衰期为 4 天。静脉注入 Hb 后，Hb 与 Hp 迅速结合，并大约以每小时 0.3～0.8 克的速度从血流中清除消失。一次注入大量 Hb，使血清 Hp 全部耗尽后需 5～8 天恢复原来水平。如将 I^{131} 标记 Hp 注入人或动物体内测得半衰期约为 3～4 天，11～17 天全部消失。在正常生理条件下每天约有 0.7 克 Hb 破坏分解，因而推算每天约有 1 克 Hp 随 Hb 分解代谢被清除。清除的地点一般认为主要在肝细胞内，但其它网状内皮系统（如脾、骨髓），也可能具有清除作用。

可是，另有一种分解代谢机制是组织中的 α-甲川加氧酶（α-methenyl oxygenase）能把 Hb-Hp 复合物直接转化为胆绿素的前身。此酶只能作用于与 Hp 结合的 Hb。此酶主要存在于肝、肾，不存在于网状内皮系统。

3.5.2.3. *生理变化* Hp 正常值，各家报

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

道互有出入，范围较大，有30～180，40～160，40～200，75～175毫克%等。

1）性别：男女显然不同，男子的血清Hp平均值高于女子。Hp以Hb结合力计，男：113±43毫克/100毫升，女：94±30毫克/100毫升。

2）遗传型：不同的Hp基因型略显不同的正常值。Hp1-1型个体具有比Hp2-2型较高的血清Hp含量。苏州医学院血液室的内部资料，不同遗传型的含量不同，Hp1-1型118±9毫克%，Hp2-1型93±10毫克%，Hp2-2型75±11毫克%。

3）年龄：新生儿80～90%血中无Hp。这一方面由于胎儿红细胞溶血，另一方面由于生成Hp的肝脏尚未成熟。出生后Hp量迅速上升，约在4～6个月达到成人水平。

4）内分泌：激素对Hp水平有影响。妇女在经期中有雌激素排泄量的变化和组织的破坏和增生，伴同血中Hp的周期波动。约在经期的中心，相当于排卵时，血清Hb结合力明显减低。这个减低与雌激素的分泌高峰有密切的关系。

5）体液：Hp以低浓度存在于许多血管外的生理体液中，包括脑水、胆汁、淋巴液、滑膜液、眼房水，唾液、胃液、精液、奶汁，也少量存在于正常尿液，特别是部分Hp1-1型；因分子量较低，比高度聚合的Hp2-2型容易用免疫化学法检出。

3.5.3. 结合珠蛋白与临床疾病的联系

血清Hp含量在很多疾病时发生明显变化，而且在有的疾病中这种改变往往与病变严重程度相一致。当疾病痊愈时血清Hp含量恢复原来水平。因此曾有人建议用Hp含量作为一些疾病的诊断，观察病程，判断预后的辅助指标。可是由于Hp的正常值范围较大，尽管个体中的含量相对地较稳定，使这个试验的临床使用受到一定的限制。

3.5.3.1. 高结合珠蛋白血症 关于Hp代谢中的不少问题尚不清楚，因此难于合理地完全解释这个糖蛋白在血清中增高的原因。可是组织的炎症或坏死肯定会引起高Hp血症。

1）炎症：Hp是急性感染的指标之一，也是急性期的反应物之一，可显著升高，但在慢性感染也可升高。在炎症中可同时伴有Hp、血清类粘蛋白和纤维蛋白元的增高。Hp的增高程度一般是与炎症的严重度相平行。如急性肺炎在起病一周内血清Hp即明显升高，在10天至两周之内达到高峰。血清Hp可增高4倍。以后逐渐下降。经抗菌素治疗后各病例的血清Hp于3～4周后恢复正常。急性炎症患者的血清Hp可高达650毫克%。

结核病人的血清Hp也明显增高，且与病灶是否活动，与病情轻重有关。在渗出型的病例Hp平均约300毫克%，在纤维型平均约200毫克%。在不严重的结核病，血清Hp也有较轻的升高。

高Hp血症是风湿样关节炎的特征，风湿性关节炎也增高可以提供疾病活动的指标。不仅血清Hp增高，而且关节的滑膜液也增高。

在炎性渗出液中，如胸膜液、腹水、水泡液等，都常有大量Hp存在。

2）肿瘤：曾报道转移性骨肿瘤及肺癌血中Hp可显著增高，急、慢性粒细胞性白血病，何杰金氏病时Hp也升高。乳腺癌、消化道癌及慢性淋巴型白血病对血清Hp无影响。由于肿瘤不发生转移时，对血清Hp影响不明显，因此血清Hp含量测定无助于对肿瘤的早期诊断。

3）肾脏病：各种肾炎都有Hp增高，尤其是肾病综合征，Hp的Hb结合力可高达700毫克/100毫升。尿中也有Hp大量排出，足以使肾变病患者的尿液成为生物提取和制备Hp的重要来源。

4）内分泌失去平衡：柯兴症候群时Hp轻

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

度增高。此点与促肾上腺皮质激素(ACTH)或考的松(肾上腺皮质激素)、雄性激素等都可使血清 Hp 升高是一致的。

5) 其它疾病：糖尿病伴有动脉硬化等血管病变时血清 Hp 含量可明显升高。此外，冠状动脉硬化症、类脂性肾病、痛风、创伤或外科损伤，甚至给家兔皮下注射松节油等均可使血清 Hp 增高。

3.5.3.2. 低结合珠蛋白血症

1) 溶血性贫血：溶贫时 Hp 的减少原因是由于血浆游离 Hb 释放过多，使 Hp 消耗加速所致，而且 Hp-Hb 复合物的破坏又比 Hp 的合成快得多。所以在各种溶血病，包括 Hb 病，地中海贫血以及疟疾、输血反应等，血清的 Hb 结合力都极低。在一次溶血发作时，Hp 常全部耗尽。

2) 肝脏疾病：严重的肝病如中毒性肝炎，坏死后肝硬变等血清 Hp 均低于正常。其下降原因可能是：(1)肝脏损害后合成能力降低，使 Hp 减少；(2)Hp 消耗过多，因肝硬变患者的红细胞寿命缩短，血管内溶血，使 Hp 与游离 Hb 结合而从循环中被清除。

3) 先天性无结合珠蛋白血症：先天性无 Hp 血症是很少见的。曾提出其发生率为 0.0005，从定义上来看这是血清 Hp 的绝对量缺乏或降低到很低的水平。临床上可以没有特殊表现，但也可能伴有轻度贫血。

由于生理、病理原因的不同，加上检查方法灵敏性不同，对血浆中找不到 Hp 的情况应慎重考虑。遗传型无 Hp 血症可能与 Hp^0 基因有关。Hp^0 这个符号代表两种可能的基因：一种是代表不能合成 Hp 的基因，另一种是代表一种基因，这种基因所合成的 Hp 不能与血红蛋白结合。对 Hp^0 基因与蛋白质遗传的合成缺陷还需进一步调查研究。

先天性无 Hp 血症除了与 Hp^0 基因有关以外，也有提出是一种酶缺陷(发现与6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏并存)。由于 Hp 缺乏在新生儿仅见于 2-1 型及 2-2 型而不见于 1-1 表现型，提示可能是由于 Hp^1 等位基因上的变化所致。

3.5.4. 小结

结合珠蛋白是血清中一种糖蛋白，它是人类遗传学、人种学中研究得较多的一种蛋白质。近年来对结合珠蛋白的分子结构及其与血红蛋白结合机制虽有初步了解，但还不够深入。它的生理功能及其在体内合成和分解代谢的过程以及在各种疾病中所起的作用等问题都有待生化和临床工作者的努力，加以阐明。国内有关结合珠蛋白调查研究工作较少也需要努力迎头赶上。

3.6. 运 铁 蛋 白

1945年发现血浆中大部份酸溶性铁离子是由一种特殊的金属结合蛋白质所运输，命名为运铁蛋白(Transferrin，简称 Tf)。文献中还有不同命名：嗜铁蛋白(siderophilin)；β_1 金属结合球蛋白 (β_1-metal-Combining globulin)。由于运铁蛋白的主要功能是把铁离子运输到骨髓和肝脏等贮藏器官中去，因此目前文献上广泛应用运铁蛋白，因这一名词可确切地表达此蛋白的主要功能。

运铁蛋白，由于它具有结合金属的特性，特别是它对铁在体内的运输功能，以及它在结构和遗传方面的多态性而引起了许多科学家的注意，卅年来的研究对它有了一定的认识，积累了不少资料。

3.6.1. 运铁蛋白的特性、结构和分型

3.6.1.1. 物理特性 运铁蛋白是一种糖蛋白，与铁离子结合的呈橙红色，其最高吸收峰在 470nm、最低在 410nm。不与铁离子结合时为无色物质，称为"脱运铁蛋白"(Apo-transferrin)。运铁蛋白的主要物理性质可归纳于下表：

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 3-28 运铁蛋白的主要物理特性[49]

主要特性	符号	数值
沉降常数	$S_{20,w}$	5.3S
扩散系统	$D_{20,w}$	5.0~5.5
微分比容	v_{20}	0.725
内粘度	η	0.046~0.055
摩擦比值	f/f°	1.37
等电点	pI	5.45或5.8
电泳迁移率		3.1(β_1处)
消光系数(不带铁)	E_{1cm}^{280}	11.2
消光系数(铁饱和)	E_{1cm}^{465}	0.575
分子量		76,000~77,000

过去长期以来对人的运铁蛋白的分子量定为90,000左右，近年来几个实验室的实验结果确定在73,200~77,700之间，多数在76,000~77,000之间。

运铁蛋白被铁完全饱和时，它的等电点为pH5.45，不载铁时为pH5.80。

3.6.1.2. 化学特性和结构

1) 运铁蛋白含氮15.4%、含糖5.8%左右，其中已糖占2.4%(以甘露糖、半乳糖为主)，己糖胺(葡糖胺)2.0%，唾液酸1.4%，岩藻糖0.07%[50]。糖的作用之一是提高蛋白质的水溶性，因它具有许多亲水基团。糖的重要意义还在于铁在生理性交换时，能使运铁蛋白附着在细胞膜上。

2) 运铁蛋白的低聚糖结构：每个Tf分子含有碳水化合物的残基数为：唾液酸4，半乳糖4，甘露糖8，N-乙酰葡糖胺8，平分为二，组成二条低聚糖的糖链，联接在肽链的门冬酰胺残基上，如图所示。

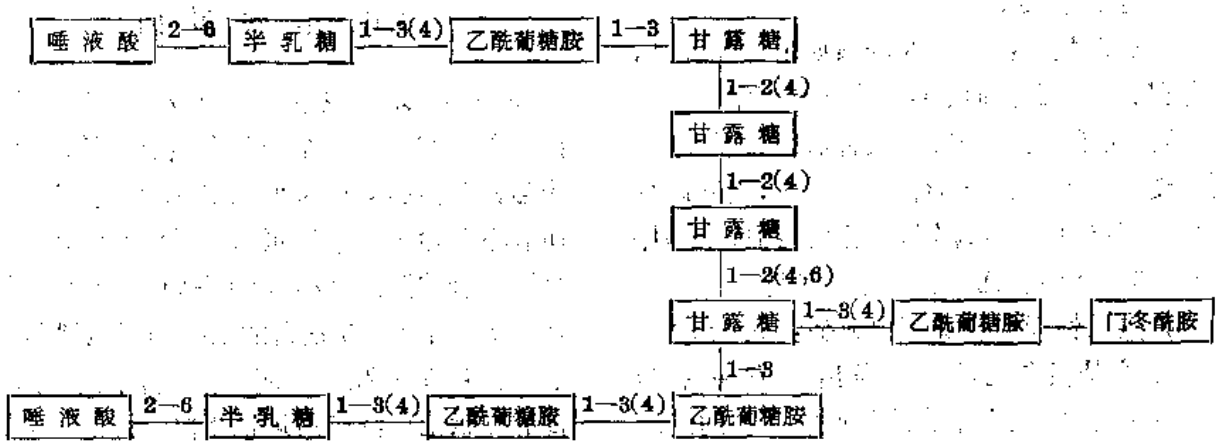


图3-20 运铁蛋白的低聚糖链结构图[48]

3) 运铁蛋白的氨基酸组成：Tf是一条单一的多肽链，共约有630个氨基酸残基，链内大约有15个二硫键。它的氨基酸成分详见表3-29。

4) 与铁和其它金属的相互作用：每个Tf分子具有2个金属结合的位点，可以同二价的或三价的金属结合。它与铁的亲和力最强，结合得最紧。可是也能与铜(Cu^{2+})、锰(Mn^{2+})、钴(Co^{2+})、铬(Cr^{3+})、钪(Sc^{3+})、铽(Tb^{3+})、锌(Zn^{2+})等离子较松地结合。铁的结合与pH有关，在pH7.5~10时复合物是稳定的；在pH6.5时开始离解，酸化到pH4时铁完全离解，铁可以透析出来，使铁失去它的红色。在血浆的需氧条件下，生成Fe-Tf复合物的速度，与亚铁结合得比高铁更快，但提纯的运铁蛋白与高铁结合得比亚铁更快。特别要指出的是碳酸氢根是铁结合所必需者。铁结合在运铁蛋白特定的位点上需要伴随结合相应的阴离子[51]。占优先地位的阴离子是碳酸根和碳酸氢根，在血浆中主要是碳酸氢根(HCO_3^-)。其它阴离子有柠檬酸根、草酸根、丙二酸根、EDTA等也能激活金属结合点。这些阴离子在金属与蛋白分子之间起着稳定结合的配基作用。

当一个运铁蛋白溶液加铁使Tf有50%饱和时，将会有四种等浓度的蛋白形式出现：①

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 3-29 人及动物运铁蛋白氨基酸组成表[49]

氨基酸名称	人血清运铁蛋白(残基数/分子)				鸡卵运铁蛋白⑤	兔运铁蛋白⑥
	I①	II②	III③	IV④		
赖氨酸	56	56	49	53	56	52
组氨酸	20	17	17	17	12	16
精氨酸	23	25	23	25	28	24
门冬氨酸	73	77	71	72	72	70
苏氨酸	28	28	25	30	33	20
丝氨酸	34	37	35	37	40	34
谷氨酸	58	57	53	55	67	61
脯氨酸	35	33	36	31	26	33
甘氨酸	47	47	46	44	52	45
丙氨酸	56	56	51	53	55	51
半胱氨酸	25	32	30	35	31	32
缬氨酸	34	38	40	42	52	42
甲硫氨酸	8	8	8	8	8	6
异亮氨酸	12	13	14	13	24	15
亮氨酸	57	55	52	53	49	58
酪氨酸	32	23	24	23	20	23
苯丙氨酸	29	28	27	25	26	25
色氨酸	(3)	未测	未测	7	12	9
共计	630	630	601	623	663	616

注：① 采用溴化氰(CNBr)处理的结果(1974,1975)
② 按630个氨基酸计算的结果(1967)
③ 分子量按76,600分析氨基酸的结果(1974)
④ 分子量按76,600计算的结果(1968)
⑤ 鸡的实数结果(1971)
⑥ 分子量按70,000计算(1968)

脱运铁蛋白，②双铁运铁蛋白，③占有*A*点的单铁运铁蛋白和④占有*B*点的单铁运铁蛋白。*A*和*B*是Tf的2个铁结合点。*A*位点的铁选择地释放给未成熟的红细胞和胎盘，而*B*位点的铁释放给肝细胞和肠粘膜[88]。

5) 运铁蛋白的分离和提纯：运铁蛋白在下列情况下出现沉淀：40%乙醇(pH5.8，离子强度0.09，蛋白1%)；2.4~2.8*M*硫酸铵(pH7.0，蛋白1%)；0.6*M*过氯酸(蛋白1%)；0.15*M*三氯醋酸(蛋白1%)；加热(pH5.0，0.1*M*醋酸缓冲液，蛋白1%)。所以在分离运铁蛋白时可以采用乙醇分部沉淀，或硫酸铵沉淀法。利凡诺(Rivanol)能沉淀多数血清蛋白，而上清液中主要含运铁蛋白和免疫球蛋白G，再通过葡聚糖凝胶(Sephadex)及离子交换层析(DEAE-Sephadex)取得运铁蛋白的纯品。

3.6.1.3. 免疫性质 运铁蛋白的电泳位置是在β_1球蛋白处，是β_1球蛋白的主要成分(约占50%)。由于运铁蛋白具有很强的抗原性，因此微量运铁蛋白很容易在免疫电泳图上被辨认出来(图3-21)，它是β区中最具特色的沉淀线，呈对称弧线，弯曲度小，最靠近槽，图形均匀清晰，位于免疫球蛋白G及α_2巨球蛋白之间。如采用专一的抗运铁蛋白血清则仅留下很清楚的运铁蛋白沉淀弧线。

运铁蛋白含量减少时在电泳图上很难与血红结合蛋白(hemopexin)区别。在此情况下必须应用特异性抗血清或放射性同位素铁^{59}自动放射照相术检查进行鉴别。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

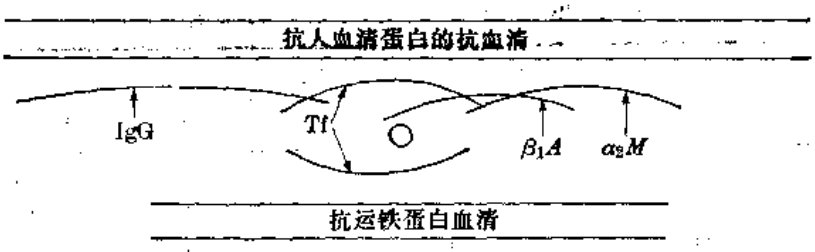


图 3-21 运铁蛋白在免疫电泳中的位置[50]

各种遗传型运铁蛋白之间没有抗原性差异，因此不能靠免疫电泳技术来鉴别不同的遗传类型。

3.6.1.4. 遗传分型 1957 年采用淀粉胶电泳可将运铁蛋白分成 20 多种类型。根据泳动速度的快慢把泳动速度最快的称为 B 型，B 型又分成 10 种亚型。移动慢的称为 D 型，D 型又有 11 种，在 B、D 型之间的称为 C 型。C 型是以压倒多数的频率出现。近年来还发现新的运铁蛋白遗传变种，如 Tf $B_{Lambert}$ 型。虽然运铁蛋白有许多遗传类型，但总的来说运铁蛋白变异频率还是较少的。而且具有明显的种族倾向，例如 D_1 见于黑人，D_{chi} 型见于中国人以及泰国、马来亚、日本等地，B_2 见于白种人，B_{0-1} 见于印第安人。在这些人种其基因频率为 0.005(B_2)、0.041(B_{0-1})、0.06(D_1) 及 0.03(D_{chi})。人类运铁蛋白的变种以纯合子形式出现者极罕见，常与 C 型以杂合子形式。运铁蛋白的遗传是由一对等显性非伴性等位基因控制。

表 3-30 杂合子个体变异的百分频率表

人种名称 \ Tf 型别	B_2	B_{0-1}	D_1	D^{chi}
白种人	1	0	0	0
印第安人(Navaje Indian)	0	8	0	0
黑人	0	0	12	0
中国人	0	0	0	6

研究运铁蛋白遗传类型的化学结构时发现 C 型的甘氨酸残基在 B_2 型被谷氨酸代替，在 D_1 型则被门冬氨酸取代，见于中国人的 D_{chi} 精氨酸(可能是赖氨酸)取代了 C 型组氨酸的位置。

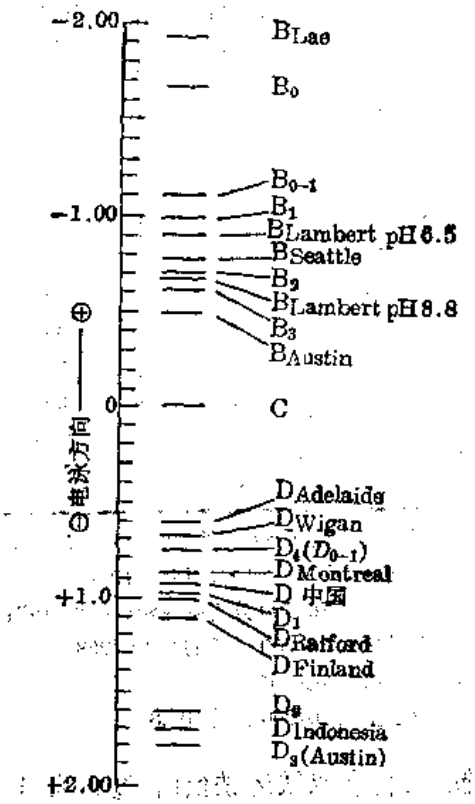


图 3-22 运铁蛋白的遗传类型

3.6.2. 运铁蛋白的生理功能和代谢

3.6.2.1. 生理功能 在叙述生理功能之前，先把运铁蛋白和铁的生理关系作简要说明。运铁蛋白由肝脏合成后进入血浆，在血循环中发挥它运输铁到造血组织或贮藏器官中去的功能。正常血浆中含运铁蛋白为200～320毫克/100 毫升，一个 60 公斤体重的人共有血清 Tf 总量约在 6 克左右。

虽然体内含有 3～5 克铁，但循环在血浆中的铁只有千分之一左右(约 3～4 毫克)。血清铁正常约 80～150 微克%，几乎全部与 Tf 结

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

合(99%以上)。在正常血浆中载铁的运铁蛋白只占约 1/3 左右。如果血清中的运铁蛋白完全被加入的铁离子所饱和，这就是所谓总铁结合力（简称 TIBC)。正常血浆中所含的运铁蛋白量能与铁结合的总铁结合力为250～400 微克/100 毫升血清。故 TIBC 可以代表血浆运铁蛋白的含量。它们之间的关系式可运算如下：

$$\text{运铁蛋白(毫克/100毫升)} = \frac{\text{TIBC(微克\%)} \times \text{运铁蛋白分子量}}{2 \times \text{铁原子量} \times 1000}$$

若运铁蛋白分子量按90,000计，则可将TIBC(微克%)除以 1.25 即得 Tf（毫克%)。分子量按 76,000 计，则计算系数为 1.45。

总铁结合力 (TIBC) － 血清铁 = 未饱和铁结合力(UIBC)

$$\text{血清铁饱和度} = \frac{\text{血清铁}}{\text{TIBC}} \times 100\text{(正常饱和度33～35\%)}$$

现简述生理功能如下：

1）运铁功能：血红蛋白的合成和分解代谢使铁的周转率达到每天约 30 毫克的水平，约相当于全身血浆铁含量的 6～10 倍，大部份需要 Tf 运送。运铁蛋白把铁卸给网状内皮组织后，重新返回血循环，不被降解，可继续使用。

运铁蛋白载铁运送给网状内皮系统，暂时以铁蛋白(ferritin)的形式贮存起来，直到嵌入新合成的血红蛋白为止。运铁蛋白又把铁带给网织红细胞，彼此之间的亲和力约 5 倍于不带铁的运铁蛋白。当它满载 2 个铁原子后，马上运给网织红细胞，新的不带铁的运铁蛋白分子很快地取代之。这样，50,000 个分子的 Tf 可以同时附着在网织红细胞的表面，约占据细胞表面的 2%[58]。

2）载体功能：游离的铁离子与其它金属离子一样，能使血中存在的种种生物活性物质失活，因而必须把铁离子浓度保持在尽可能低的水平。另一方面，每天需要运输 25～30毫克的铁供骨髓合成血红蛋白。血清铁的低水平和大量铁的运输任务形成了一对矛盾。为了满足这二种条件，运铁蛋白作为一个无害的 Fe-Tf 复合物在体内流通，并能立即把铁释放给各种组织。所以运铁蛋白是铁的重要载体。

3）解毒功能：当血液中存在过量铁离子或注射过多时，会出现恶心、呕吐、喷嚏、潮红等铁中毒症状。但血浆运铁蛋白的存在，健康人约有 2/3 的不饱和铁结合力(UIBC)，能够耐受静脉注射铁剂达 8～12 毫克，这是因为血浆运铁蛋白可与铁剂迅速结合起来而防止发生铁中毒症状。当血清铁饱和度增高时，铁的耐受量就低，即使仅注射几个毫克也会出现中毒症状。

4）对铁离子的缓冲作用：人体对铁离子的最大缓冲能力是细胞或组织中的脱铁蛋白-铁蛋白系统和含铁血黄素系统。可是由于这些系统的作用很慢，逐渐进行，不能适应在紧急情况下发挥有效的作用。而运铁蛋白能在急性中毒时发挥其缓冲能力。这个反应相似于 $H_2CO_3/NaHCO_3$ 缓冲系统对待氢离子那样。换言之，运铁蛋白具有立即对抗急性铁中毒的缓冲能力。

5）贮铁功能：运铁蛋白也有防止铁从尿中丢失的功能。因为铁离子本身容易通过肾小球滤过，肾小管又几乎不回吸。运铁蛋白与铁结合成高分子复合物，就阻止了铁从尿液排出。这个功能与铁代谢紧密相联（图 3-23)。此外，运铁蛋白还参与对铁吸收的调节和控制。

6）抑菌作用：运铁蛋白还能抑制细菌及病毒的生长，在加温到56°C时，仍保持着这种抗微生物作用。因为铁离子是一些细菌生长所必需的因素之一，而运铁蛋白与铁结合抑制细菌的生长。很多细菌产生和铁结合的物质和运铁蛋白竞争而获得铁离子。

3.6.2.2. 代谢

1）铁在体内的总量和存在形式：铁离子是人体必需的金属，是制造血红蛋白不可缺少

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

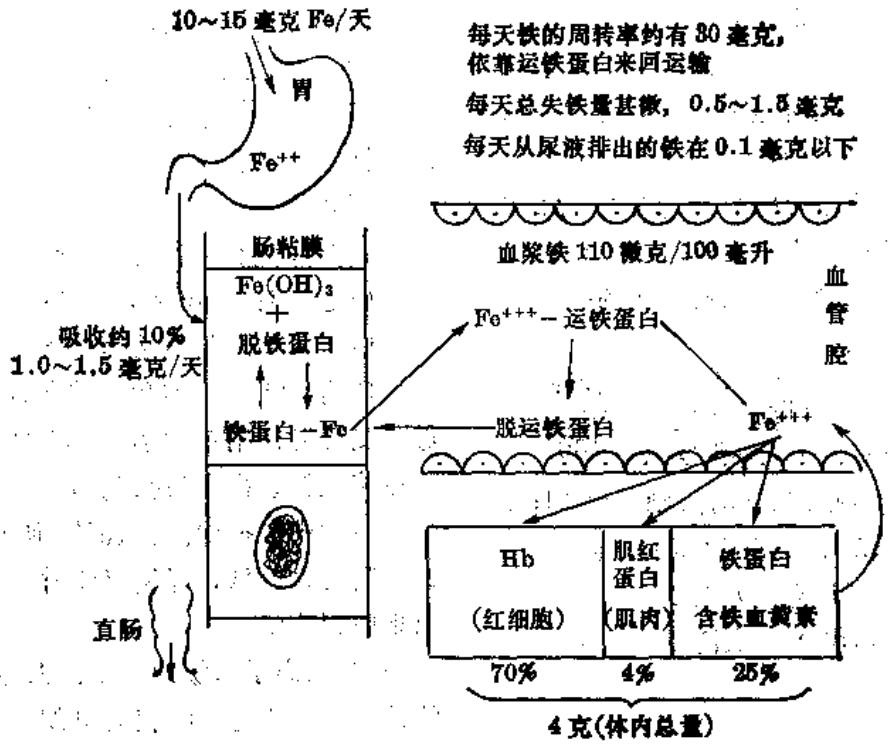


图 3-23 正常人体中铁代谢的示意图[50]

的原料。健康成人体内含铁总量约为3~4.5克(男性约50毫克/公斤、女性约35毫克/公斤)。铁在体内有四种主要分布形式：

(1)血红蛋白铁，(2)储存铁(可利用铁)，包括铁蛋白 (ferritin) 及含铁血黄素 (hemosiderin)，(3)组织铁(不可利用铁)存在于肌红蛋白中，在细胞中控制氧化作用的酶，如细胞色素丙、过氧化物酶、触酶都需要铁离子。但这些铁不能用于血红蛋白的生成，(4)转运铁：与血浆中的运铁蛋白结合成复合物。

表 3-31 正常人铁的组成及分布

部 位	铁含量(毫克)	占总铁的百分率
血红蛋白铁	2500	67(65~70%)
贮 存 铁	1000	27(25~30%)
肌 红 蛋 白	130	3.5%} (约5%)
释放池的铁	80	2.2%}
组 织 铁	8	0.2%
转 运 铁	3	0.08%

注：此值为70公斤177厘米(70吋)成人平均值。由不同文献综合。

2) 铁蛋白与含铁血黄素：这两种含铁的蛋白质为机体储存铁的形式，主要存在于人体的网状内皮系统(肝、脾和骨髓)，随时可提供铁质作为制造血红蛋白的原料。

(1) 铁蛋白 (ferritin) 是一种高分子量的含铁蛋白质，分子量为 450，000，含铁高达23%(17~23%)。铁的辅基为氢氧化铁和磷酸铁的复合物 [$FeO(OH)_8 \cdot FeO \cdot (PO_3H_2)$]。它存在于人的肠粘膜上皮、肝、脾、骨髓等组织细胞内。它的作用是能够调节铁的吸收(在肠组织)，同时又是铁贮存的形式。

(2) 含铁血黄素 (hemosiderin) 是体内贮铁的另一种形式，它是一种不恒定的凝聚铁蛋白，含铁量可多可少，波动范围在 9~55% 之间；多数组织中有此种蛋白，肝中的含铁血黄素粒子比铁蛋白大，溶解性比铁蛋白差，可能是铁蛋白的多聚体。

(3) 铁代谢与运铁蛋白的联系：正常人每天从胃肠道中吸收 1~4 毫克的铁，被吸收的亚铁进入血液后，被氧化成为高铁又与血浆中的一种 β 球蛋白结合成运铁蛋白，作为组织内转运铁的媒介。

铁是合成血红蛋白的必需物质，由运铁蛋白把铁运至骨髓。骨髓是人体最重要的需要铁的造血器官，每天约需 20 毫克铁，约为血

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

浆中全部运铁蛋白结合铁的5倍。这些铁主要由运铁蛋白运送到骨髓。

运铁蛋白把铁运送给未成熟的红细胞，以铁蛋白的形式贮存，随后结合成血红素而进入血红蛋白中。这些含铁蛋白的未成熟红细胞群集在原红细胞周围，并通过类似细胞吸液作用（pinocytosis）的机理供应铁给原红细胞。载铁的运铁蛋白对网织红细胞的亲合力为脱运铁蛋白的5倍。当运铁蛋白的铁运输到网织红细胞后脱运铁蛋白很快被新的载铁的运铁蛋白所代替。在同一时间内可以有50,000个运铁蛋白分子和一个网织红细胞结合，约占细胞表面积的2%，这种铁离子的交换过程也见于肝细胞等其他组织。

由图3-24可见运铁蛋白是机体内运铁的主要蛋白质，在调节机体铁离子的分布平衡上起到主导作用。

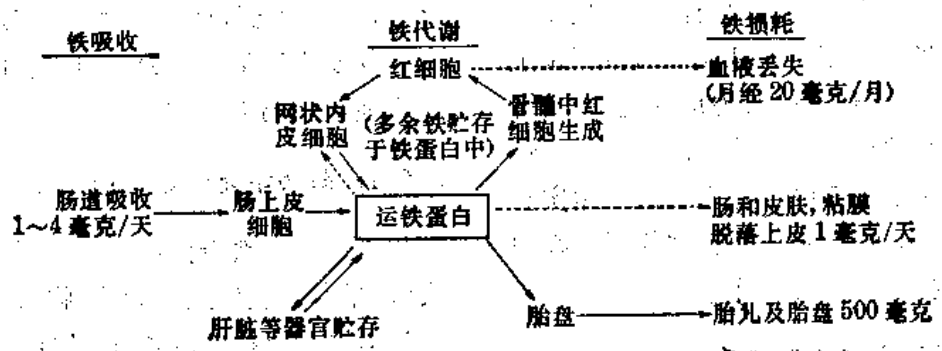


图3-24 铁代谢与运铁蛋白关系

4）运铁蛋白的合成：运铁蛋白的半衰期为8～11日，合成量为12～24毫克/公斤/日，合成场所主要在肝脏，能促使肝细胞再生。切除实验动物的部份肝脏后，血清运铁蛋白降低，但随着肝组织的再生而又增加。除了肝细胞以外，可能网状内皮细胞也能合成运铁蛋白。运铁蛋白破坏处还不清楚，由于运铁蛋白的破坏率比转移率慢得多，因此运铁蛋白可以反复输运铁离子，血清运铁蛋白的浓度较恒定（血清铁浓度变化较大）。用大鼠作实验观察，注射^{59}铁标记的红细胞后进入运铁蛋白的高峰为注射后的120分钟，这时^{59}铁-铁蛋白早已被肝脏清除；因而认为血清铁蛋白中的铁主要来自网状内皮系统，然后几乎全部运送到肝细胞中去，而运铁蛋白很可能作为铁的传递体从肝实质细胞和肠上皮细胞等处把铁运送给骨髓生成红细胞。^{59}铁静脉注入人体8小时后，在末梢血中完全消失，10天后90%又在末梢血的红细胞中出现，10周后^{59}铁全部被利用。这些实验说明铁在体内转运的速度是很快的。

3.6.2.3. 运铁蛋白运输铁离子的机理 输送铁质是运铁蛋白最主要的生理功能。关于运铁蛋白运输铁的机理，和铁的贮存与血清运铁蛋白的关系还不完全清楚。最近的解释是由于运铁蛋白结合的二个铁离子位置不同，可以排列出四种不同的分子构型，把两个结合铁离子部份分别命名为“使用”位（即A_{Fe}）和“贮存”位（即B_{Fe}）。这种看法认为不同构型的运铁蛋白可以反映不同的作用，以含两个铁原子的运铁蛋白为最活跃，含A_{Fe}的运铁蛋白容易释放铁以供应红细胞生成，或胎盘需要。而含B_{Fe}的运铁蛋白将铁释放给铁蛋白贮存起来。

$$Tf^{A_{Fe}}_{B_{Fe}} > Tf^{A_{Fe}}_{B_O} > Tf^{A_O}_{B_{Fe}} > Tf^{A_O}_{B_O}$$

图3-25 运铁蛋白的“使用位”和“贮存位”上铁结合的情况，及其四种不同构型的活力比较

图3-25表示运铁蛋白的不同构型、使用位和贮存位上铁结合情况在骨髓发育中的细胞可以通过二个位置得到铁离子，用以供给血

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

红蛋白的合成及铁蛋白的贮存。“使用”位上的铁量系反映供应骨髓合成血红蛋白以及胎盘需要铁的情况。“贮存”位上的铁量反映机体内铁蛋白的含量。当红细胞生成亢进时“使用”位上的铁排空，红细胞生成抑制时“使用”位上的铁含量充盈。当铁贮存丰富时，“贮存”位上充满了铁，当铁贮存量减少时，贮存位上的铁也就空缺。这一学说可以部分地解释铁的吸收、贮存铁的动用与红细胞生成之间的联系。当红细胞生成旺盛时“使用”位上的趋向排空，因而促使网状内皮系统、肠及肝中贮存的铁释放出来，尽管这时血清中运铁蛋白饱和度可超过50%。这个学说虽然实验证据还不充分，但初步说明在铁代谢过程中运铁蛋白发挥了很重要的作用。

3.6.3. 运铁蛋白和临床疾病

许多疾病都可以影响血清中运铁蛋白的量，在生理上或病理上影响铁代谢时，都可以发生运铁蛋白量的变化。

测定运铁蛋白量常采用抗运铁蛋白血清免疫测定法，或以 TIBC 反映运铁蛋白含量。

运铁蛋白增加见于妊娠、慢性铁缺乏症及传染性肝炎早期。其中慢性铁缺乏引起的运铁蛋白增加常长期存在，而妊娠头三个月引起运铁蛋白量的升高，常比缺铁明显。增加的机理还不清楚，可能与铁离子抑制运铁蛋白的合成有关；即由于细胞内铁离子减少促使运铁蛋白合成而使运铁蛋白增加。也有人认为运铁蛋白是血浆蛋白中最容易受内分泌调节影响的蛋白质。

运铁蛋白减少可以在很多急性、慢性活动性疾病时见到；随着病情的进展使减少愈明显。运铁蛋白的减少，常同白蛋白的减少密切相关。因为运铁蛋白与白蛋白都属于阴性急性期反应物，有相似的合成体系。在低蛋白血症(氨基酸绝对量减少)时，白蛋白和运铁蛋白的减少比血浆中其他蛋白的减少更明显。减少原因除因合成减少(例如肝硬化)外也可因分解增加，如各种传染病、恶性肿瘤等，耗损过多如肾病，失蛋白如胃肠病等原因引起。

运铁蛋白可以作为判断疾病预后的指标，如在传染性肝炎病程中动态观察 TIBC 时发现减少的病人容易转变为迁延型，肝昏迷。TIBC 进行性减少到 200 微克%以下时常预后不良。小儿严重蛋白营养不良症(kwashiorkor)，如观察到血清铁增加，运铁蛋白减少者容易发生感染。运铁蛋白极度降低时常因败血症或胃肠炎死亡。

3.6.4. 遗传型无运铁蛋白血症

先天性无运铁蛋白血症是很罕见的遗传性疾病，呈常染色体显性遗传。临床表现是由于血清运铁蛋白缺乏，不能运输铁离子，可造成严重低色素性贫血及含铁血黄素沉着。虽然运铁蛋白是 β 球蛋白的主要成份，但无运铁蛋白症，通过纸上电泳不易诊断出来。一例在日本发现的先天性无运铁蛋白血症，其血清蛋白总量为 7 克%，纸上电泳白蛋白 52%，α_1 3.5%，α_2 11.4%，β 13.4%，γ 19.7%。这个病例 β 仍然较高是因为 β_1 区中还有血红结合蛋白(hemopexin)、β-脂蛋白、补体等成份，但在醋酸纤维膜电泳或琼脂电泳中，由于 β-脂蛋白移行在 α_2 区带，运铁蛋白成为 β_1 区域的主要成份，所以在无运铁蛋白血症时

表 3-32 一例先天性无运铁蛋白血症病人及家族成员运铁蛋白浓度

	血清运铁蛋白量(毫克/100毫升)	血清总铁结合力(微克/100毫升)
正常人	240~280	270~370
父	171.8	188
母	264.2	
兄(S)	304.1	
病人	9.9	50
妹(N)	109.6	135
姑(T)		377
姑(M)		361
叔(Y)		285

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

β可明显减少。

先天性无运铁蛋白血症必需与各种原因引起的运铁蛋白血症减少区别(见表 3-33)。

表 3-33 低运铁蛋白血症的病源

1. 肝脏合成减少
先天性无运铁蛋白血症
传染病
肝脏疾病
2. 分解代谢增加
传染病
恶性疾病
结缔组织疾病
3. 转运增加：如运送到传染病灶增多
4. 丢失过多：如肾病综合征、失蛋白胃肠病

文献报告 4 例先天性无运铁蛋白血症，其血清运铁蛋白明显缺乏，用免疫化学法测得为 3～39 毫克/100 毫升，其中一例竟未找出运铁蛋白。血清总铁结合力（TIBC）约为正常的 10～20%，血清铁为正常人的 1/3 还不到。用放射物质测定其半衰期为 7 天（正常 6.7～8.4 天）。认为减少是合成障碍之故。血浆铁清除率的半衰期为 25 分钟（正常为 80～120 分钟），显出很快的铁周转率。患儿的双亲血清运铁蛋白含量减低，约为正常值的一半，提示有二个等位基因各占其一，正常和异常都有等显性。有一个家系的兄妹 2 人血清运铁蛋白为 12～14 毫克%，第三个同胞弟弟的 Tf 为 135 毫克%（正常为 200～300毫克%）。因此先天性无运铁蛋白血症是常染色体等位基因的纯合子表现。

3.7. 补 体 系 统

补体是血浆蛋白的正常组成成分，它的被发现已有近百年的历史。当时基于它具有补足抗体反应的作用，因而被称为补体。现在虽还没有对它的名称提出异议，但对它的认识已有很大发展。原先以为补体是血浆中只能被抗原抗体复合物以一定方式激活的和以溶细胞反应为唯一特性的单一蛋白成分，现在则已知补体是由多种蛋白成分组成的，能被多种因素以不同方式激活的，具有多种生物效应的一个复杂系统。它不只与机体的免疫系统有密切关系，且与血浆中其它酶系互有影响；它也不只是机体重要的生理性防卫因素，而且又是炎症反应等病理损害的重要介质。特别是在发现并肯定备解素及其各因子与补体的关系后，对于整个补体系统的认识就更加深入了。本节拟就补体系统的组成、理化特性，活化过程，生物效应、病理损害机制以及异常变化等诸方面作一简要阐述。

3.7.1. 补体系统的组成和命名

3.7.1.1. 补体系统的组成 补体系统由补体本身的各个成分和它的抑制因子，以及备解素和它的各个因子所组成。现知补体本身有 9 个成分，按世界卫生组织命名委员会的规定，补体符号用英文补体(Complement)一词词首大写字母“C”表示，其后分别以数字表示各个成分，即C1、C2……C9。在C1 中有 3 个亚成分，即C1q、C1r 和 C1s，它们在补体活化过程中是作为一个功能单位而起作用的，故不作独立成分命名。某些成分在活化过程中可被裂解为几个断片，则分别用小写字母a、b…予以注明，如 C2a、C2b 等。对于被激活后具有酶活性的补体成分或复合体，则用在其数字上加一横线表示之，如 $\overline{C1}$、$\overline{C4b,2a}$ 等。按在活化过程中反应次序的前后，C1、C4 及 C2 并称为补体前反应成分；C3 及C5～C9 则合称为补体后反应成分或末端成分。按在活化过程中各成分所起作用的同异，称 C1 为识别单位，C4、C2 及 C3 为活化单位，C5～C9 为攻击单位。

3.7.1.2. 补体抑制因子 又称控制蛋白，现知主要有 C1 抑制物、C3b 灭活素、C6 灭活素以及过敏毒素灭活素等，此外也有提到有 C4b 灭活素、C7 灭活素以及 C2 蜕变加速因子等的存在。

3.7.1.3. 备解素因子 包括备解素本身

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

(用Properdin 词首"P"表示)以及因子 A、B、C、D、E 等，其中最为重要的除了P外是B和D因子。B因子又称 C3 活化素前体 (C3 Proactivator，简称 C3PA)，D 因子又称 C3PA 转化酶。

3.7.2. 补体系统各成分的理化特性

补体系统的各个组成成分，包括抑制因子和备解素因子，现基本均能分别予以提纯，因此对它们的理化特性都能有所了解。它们都是大分子物质，属球蛋白部分，但是它们的理化特性又各有区别，在免疫化学上也各不相同。这里除将基本特性列于表 3-34 外，并有重点地对一些成分的其它重要特性作较深入的介绍。

表 3-34 补体系统各成分的主要理化特性

名称	沉降系数 (S)	分子量	电泳位置	血清含量 (mg/100 ml)
C1q	11.1	400,000	γ_2	18
C1r	7.5	180,000	β	10
C1s	4.5	86,000	α	11
C2	4.5	117,000	β_1	2.5
C3	9.5	180,000	β_2	160
C4	10.0	206,000	β_1	64
C5	8.7	180,000	β_1	8
C6	5.5	95,000	β_2	7.5
C7	6.7	110,000	β_2	5.5
C8	8.0	163,000	γ_1	8
C9	4.5	79,000	α	23
$C\bar{1}$ 抑制物	4.5	90,000	α	18
C3b 灭活素	6	100,000	β	2.5
过敏毒素灭活素	9.5	300,000	α	
P(备解素)		184,000	γ_2	2.5
B因子(C3PA,C3活化素前体)	5~6	93,000	β	20
Bb(C3A, C3活化素	4	63,000	γ	
D因子(C3活化素前体转化酶)	3	24,000	α	

3.7.2.1. C1q C1q 是一种在化学结构上很特殊的血浆蛋白，既有别于其它补体成分，也不同于别的血浆蛋白。它含有羟基脯氨酸、羟基赖氨酸和大量甘氨酸，是血浆中碱性最强的蛋白；它还含有多量中性已糖，主要是葡萄糖和半乳糖，两者结成双糖体联接在羟基赖氨酸的羟基上。从这些特点来看，它倒很象胶原和肾小球基底膜的构造蛋白。现在还知一个 C1q 分子可分解为 6 个分子量各为 65,000~70,000 的亚单位，每个亚单位又可分解为三条分子量各为21,000~24,000的肽链即 A、B、C 链，因此每个 C1q 分子是由 6 个亚单位、18 条肽链所组成。每条肽链还可分三个区，即N末端区、C末端区和中间区。N末端区由 3~9 个氨基酸残基组成，C末端区有 110 个残基，中间区有 78 个残基；两末端区的氨基酸组成象球蛋白，而中间区则象胶原。C1q 的特殊结构可能是与它的特殊功能相联系的，它是唯一以活动状态存在于血浆的补体蛋白，可以主动地、有选择地与免疫球蛋白分子结合，而其它补体成分都是以不活动状态存在的，需依一定的顺序激活后才能表现其活性。

3.7.2.2. C1r 和 C1s 两者都以酶原形式存在于血浆，被激活后分子量没有变化，但

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

结构发生改变。C1r 原由两条相同的链（分子量各为 90,000）组成，被激活后，各分解为一条 α 链(55,000)和一条 β 链(35,000)，但彼此仍由二硫键联接，故 $\overline{C1r}$ 成为四条肽链的结构。C1s 原为单链结构，转化为 $\overline{C1s}$ 后，则分解为两条肽链，分子量分别为 56,000 和 30,000，由二硫键相联。

C1r 是联系 C1q 和 C1s 组成具有酯酶活性的 $\overline{C1}$ 复合体的中间体，每一 $\overline{C1}$ 复合体由一个 C1q、两个 C1r 和四个 C1s 分子组成。C1s 除了可被 $\overline{C1r}$ 激活外，还可被胰蛋白酶和纤溶酶等蛋白溶解酶所激活。$\overline{C1}$ 的酯酶活性即在 $\overline{C1s}$ 上，它的活性中心含有一个参与结合带有正电荷底物的阴离子结合部位和一个与具有芳香族底物结合的疏水性结合部位，它的酶解作用是在底物碱性或芳香性残基的 C 末端进行断裂，C2 和 C4 是它天然的作用底物，而 $\overline{C1}$ 抑制物则可抑制它的活性。

3.7.2.3. C2 C_2，还有 C3 和 C5，都含有自由巯基（—SH）。用对氯汞苯甲酸盐处理 C2，巯基被阻断，溶细胞活性便丧失；反之，用碘处理 C2，巯基被氧化为分子内二硫化物，溶细胞活性可增强 10～20 倍。

3.7.2.4. C3、C4 和 C5 这是三个彼此有若干共同点的补体成分，它们都是 β 球蛋白，又都含有多糖，它们分别是三种补体酶($\overline{C4,2}$、$\overline{C1s,C4,2,3}$)的反应底物，在酶解后又分别成为两个分子量悬殊的断片，而参与补体连锁反应的又都是大断片（b 断片）。特别是 C3 和 C5，它们有相似的结构，都是由一条 α 链（分子量 110,000）和一条 β 链(78,000) 组成，分子量也相等，都是 180,000。C4 是由 α (95,000)、β(78,000)、γ(33,000)三条链组成，但结构也有类似之处（图 3-26）。此外，C3 和 C5 还都含有巯基，甚至连裂解后产生的小断片 C3a 和C5a 也有相似的生物活性。因此可以推测 C3 和 C5，以至连同 C4，很可能在遗传上是由一个祖先分子演化而来的。

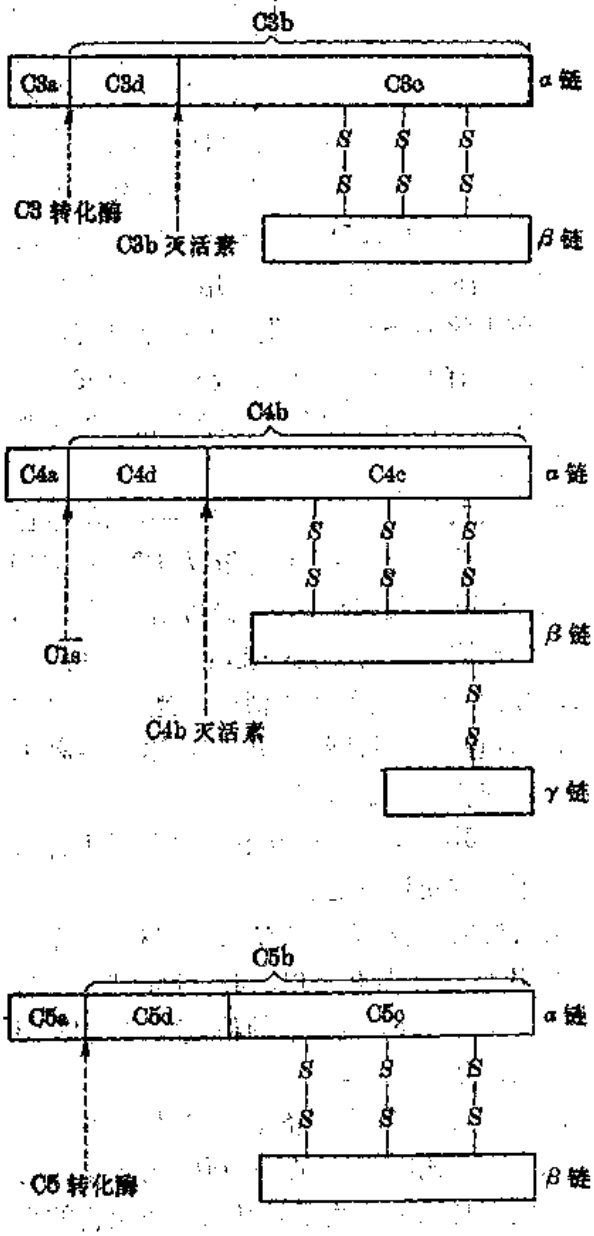


图 3-26 C3、C4、C5 肽链分子模式图

3.7.2.5. C6～C9 这几个成分在氨基酸组成上没有什么突出之处，都和一般血浆球蛋白相似。C6 和 C7 在分子大小、电泳位置以及血清中的浓度都很相近，它们都是单链的结构。C8 则有三条肽链，即 α、β、γ 链，分子量分别为 83,000、70,000 和 10,000。C9 的含糖部分具有功能性意义，如以过碘酸盐处理，C9 便失去活性；同样，二价金属离子如 Fe^{2+} 也可使其失活。

3.7.2.6. $\overline{C1}$ 抑制物 是一种强力的补体抑制因子，能抑制多种特异性蛋白酶，包括

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

$C\bar{1}r$、$C\bar{1}s$、活化的XII (Hageman 因子)和XI凝血因子、纤溶酶以及激肽释放酶等。$C\bar{1}$ 抑制物可竞争性地与 C1s 或 $C\bar{1}s$ 结合成复合物，从而使 C1s 不再能被 $C\bar{1}r$ 激活，$C\bar{1}s$ 则丧失其酯酶活性。在 $C\bar{1}$ 抑制物的分子中含有高达 42%的糖，其中已糖占 12%，已糖胺占 13%，神经氨酸占 17%。用十二烷基硫酸钠凝胶电泳检查高度纯化的 $C\bar{1}$ 抑制物，可以看到它有两种成分，分子量分别为105,000和 96,000，但两者在免疫化学上和功能上都是相同的。

3.7.2.7. C3b 灭活素　它是一种能将已结合于细胞膜上的 C3b 裂解为 C3c 和 C3d 的酶。C3b 被裂解后，C3d 仍可结合于膜上，C3c 则连同原来的 β 链一起自膜上游离下来，此时 C3b 原有的生物活性均遭破坏，补体活化的锁链也被打断。C3b 灭活素对游离的 C3b 也同样有酶解作用。

C3a、C3b、C3c 和 C3d 在免疫化学上都有显著不同的抗原决定簇。

3.7.2.8. 过敏毒素灭活素　也称血清羧肽酶 B，它由多条肽链以非共价键联接而成，能将 C3a 和 C5a 羧基端的精氨酸残基断裂下来从而使之失活。

3.7.2.9. 备解素　备解素是 Pillemer 在1954 年最先作了描述的一种血清成分，当时只知它在17°C和镁离子及其它不可透析的血清因子等存在的条件下，能与酵母多糖结成复合物，这种复合物在 37°C则可与 C3 (实际包括所有补体末端成分)结合，但是对于它的理化特性，因当时尚不能提纯而知之甚少。直到 1968 年取得了备解素的纯品，才对它有了深入的了解。而到了 70 年代后，则又进一步肯定了备解素在补体活化过程中的作用，并弄清了激活补体的替代途径。

备解素的分子组成，含有大量谷氨酸、甘氨酸、脯氨酸和小量的酪氨酸、苯丙氨酸和异亮氨酸；含糖约 9.8%，包括中性已糖、已糖胺和神经氨酸。在胍的作用下，分子被离解成四个分子量相似的(约46,000)由非共价键结合的亚单位。去除胍后，这些亚单位又双双重新结合成二聚体，分子量约为 88,000。这种二聚体保留着原来天然蛋白 75%的抗原性和 50%的生物活性。

3.7.2.10. B 因子(即 C3 活化素原)　是富含甘氨酸的 β-糖蛋白，故又简称GBG(glycine-rich β-glycoprotein)。它由单条肽链构成，可被活化的 D 因子($\bar{D}$)裂解为两个抗原性不同的断片，其一是 α 球蛋白，分子量为 30,000；另一是 γ 球蛋白，分子量为 63,000。γ 球蛋白部分具有激活 C3 的活性，故称 C3 活化素，简称 C3A，也即是 $\overline{Bb}$，在免疫化学上属于富含甘氨酸的 γ-糖蛋白(GGG)。α球蛋白部分是惰性断片，用 Ba 表示。

3.7.2.11. D 因子　即 C3 活化素前体转化酶，由单一肽链构成。它可被具有活性的备解素($\overline{P}$)激活为 $\bar{D}$，即 C3 活化素前体转化酶活性酶。$\bar{D}$ 则在 C3b 和镁离子存在的条件下作用于 B 因子，使脱下惰性断片 Ba，从而生成具有 C3活化素活性的$\overline{C3b、Bb}$，此可由下式表示：

$$C3b、B \xrightarrow[Mg^{2+}]{\bar{D}} \overline{C3b、Bb} + Ba$$

眼镜蛇蛇毒因子 (CVF) 可象 C3b 一样与 B 因子结成复合物，而 $\bar{D}$ 因子也可由此生成具有 C3 活化素活性的 $\overline{CVF、Bb}$，此可由下式表示：

$$CVF、B \xrightarrow[Mg^{2+}]{\bar{D}} \overline{CVF、Bb} + Ba$$

3.7.3. 补体的活化过程

激活补体有两种不同的途径，一是传统途径，它是由抗原抗体复合物始动的，有C1—C9全套补体成分参与的连锁反应；二是替代途径，它不需免疫复合物始动，也不需全套补体成分参与，而是由非免疫性始动因子发动的，只有部分补体成分参与的活化过程。

3.7.3.1. 补体活化的传统途径　它可分

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

为三个阶段，即识别单位的始动、活化单位的组合和攻击单位的集结。现分述于下：

1）识别单位的始动：C1q 是补体的识别单位，它能主动地、有选择地与免疫球蛋白分子相结合，起着把免疫和补体两个系统从功能上联系起来的作用。但是这里有两个先决条件：(1)免疫球蛋白分子的 F_c 部分必须具有补体结合点，已知 IgG_1、IgG_2、IgG_3 和 IgM 具有补体结合点，而 IgA、IgD、IgE 无此结合点。IgG 的补体结合点在 C_H2 区；IgM 在 C_H3 区。(2)免疫球蛋白分子必须已经与抗原特异地结合，因为只有特异地与抗原相结合的免疫球蛋白分子才能暴露它的补体结合点，使 C1q的识别成为可能。一个 C1q 分子具有六个 F_c 结合点（每一亚单位各有一个 Fc结合点），它至少要与两个 Fc 上的补体结合点结合后才能始动其后的活化顺序，因此五聚体的 IgM 只要有一个与抗原结合的分子就能满足C1q始动的要求了，而 IgG 则至少要有两个结合在相邻抗原决定簇上的分子才能满足这一要求。但是 C1q 对结合 IgG 分子的亲和力却要比结合 IgM 强得多。C1q 的这种结合亲和力，在 IgG 亚类中也有差别，以对 IgG_3 最强，IgG_1 次之，IgG_2 又次之，对 IgG_4 则因其分子本身无补体结合点，故也无所谓亲和力了。

当 C1q 与免疫球蛋白分子上的补体结合点结合后，它自身便发生激烈的分子变构，导致 C1r 的被激活，$\overline{C1r}$ 又进而激活 C1s，于是形成具有酯酶活性的 $\overline{C1}$ 复合体。C1 三个亚成分的结成复合体，可与它们的活化同时发生，也可在被激活之前即已形成，但不论怎样，钙离子的存在是结成复合体的必要条件。即使在已经形成之后，若除去钙离子，C1 复合体也随即瓦解，已经被激活的 C1 复合体可与免疫复合物重又解离。故 $\overline{C1}$ 既有通过免疫复合物与细胞膜结合的形式，也有游离的形式，但不论何种形式，其酯酶活性都是相同的。

2）活化单位的组合：这个阶段的特点是既可在靶细胞的膜上进行，也可在液相进行。活化机制组合的标志是具有酶活性的 $\overline{C4,2,3}$ 的形成，它可以分为两步，先是 $\overline{C4,2}$(C3 转化酶)的形成，而后再是 $\overline{C4,2,3}$ 的形成。

随着识别单位的始动，$\overline{C1}$ 首先将 C4 裂解为 C4a 和 C4b 两个分子量悬殊的断片（前者为 8,000，后者为 198,000），大分子断片 C4b 可与 $\overline{C1}$ 或细胞膜上的 C4b 受体相结合，但实际结合的只是其一部分。几乎同时，$\overline{C1}$又将 C2 裂解为 C2a(分子量为 82,000)和 C2b (分子量为 35，000) 两个断片。在有镁离子存在的条件下，C2a 与结合在 $\overline{C1}$ 或细胞膜上的C4b进一步相结合，于是形成 $\overline{C1,4b,2a}$ 或 $\overline{C4b,2a}$（简称 $\overline{C1,4,2}$ 或$\overline{C4,2}$)复合体，它具有很强的肽酶活性，C3 是它天然的反应底物，故又称 C3 转化酶。

C3 转化酶虽是一个复合体，但真具有 C3 转化酶活性的仅是C2a 部分，$\overline{C1}$ 只是对 C3 转化酶的形成起催化作用，本身不参与肽酶活性，所以无论 $\overline{C1,4,2}$ 或 $\overline{C4,2}$，作为 C3 转化酶，它们的活性是一样的。C4b 或许是作为使 C2 易于受 $\overline{C1}$ 酶解的因素而对 C3 转化酶的形成起作用的。总之，$\overline{C1}$ 和 C4b 虽不具 C3 转化酶活性，但对它的形成却是不可缺少的。

在形成 C3 转化酶的过程中，并不是所有已生成的 C4b 和 C2a 都能结成 $\overline{C4,2}$，没有能够形成 C3 转化酶的那部分断片便在液相中很快蜕变为无活性的 (C4b)i 和(C2a)i (i 表示已失活)。同时，即使已经形成了 C3 转化酶的，C2a 也可被解离下来成为无活性的 C2a 衍生物($C2a^d$)。这些都属于补体活化的自限性控制机制，具有重要的生理意义。

在 C3 转化酶形成过程中，生成的另外两个断片 C4a 和 C2b，人们对它们的生物学特性还不太了解，有认为 C2b 具有类似激肽的活性，称为“补体激肽(C-激肽)”。

C3 转化酶形成后，便发挥强有力的肽酶作

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

用，以很快的速度将 C3 裂解为 C3a(分子量8,900)和 C3b (分子量171,000) 两个也是大小悬殊的断片。小分子断片 C3a 具有过敏毒性及吸引白细胞定向移动等生物活性；大分子断片 C3b 具有免疫粘附、促进吞噬、免疫共聚等多种生物活性，这些活性当它与细胞膜上的受体部位相结合后便能得到表现，但是最为重要的则是 C3b 能与 $\overline{C4,2}$ 结合形成 $\overline{C4,2,3}$ 复合体。$\overline{C4,2,3}$ 也是一种肽酶，C5 是它天然的作用底物，它的活性部位即在 C3b 上，故又称 C5 转化酶或 C3 依赖肽酶。游离存在的C3b(达90%)迅即蜕变为(C3b)i，已经结合在细胞膜上的 C3b 也可被正常存在于血清的 C3b 灭活素灭活。

3) 攻击单位的集结：这个阶段包括自 C5 至 C9 各个成分的集结过程，它的特点是不象活化单位的组合那样既可在细胞膜上又可在液相进行，而是最终必须在细胞膜上完成。它也可分为两步，先是 C5、C6、C7 的集结，而后是 C8 和 C9 的进一步集结。

随着 $\overline{C4,2,3}$ 的形成，C5 便接着被裂解为 C5a (分子量为 17,000)和 C5b (分子量为 163,000)两个大小不同的断片。小断片C5a类似于C3a，也具有过敏毒性和吸引白细胞定向移动的生物活性，但与 C3a 的过敏毒性有不同的作用特异性，两者也没有交叉脱敏作用。大断片 C5b 则可与 $\overline{C4,2,3}$ 连接在一起结合在细胞膜上，而后 C6 与 C7 也相继集结上来，各以一个分子先形成 $\overline{C5,6}$，再形成 $\overline{C5,6,7}$ 复合体。$\overline{C5,6,7}$ 是一三角形结构，三个补体成分各有一个分子参与在这个三角形的结构中，并各以其有限的表面部分组成与 C8 的结合部位，而当 C8 与之结合后，原来的三角形便变为四面体，结合的 C8 则展现其与 C9 的结合部位，于是便有六个 C9 分子(两个三聚体)与之结合，形成攻击单位。这个攻击单位共由十个分子(C5、C6、C7、C8 各一个分子，C9六个分子)组成，分子量达到1,000,000。

被 $\overline{C4,2,3}$ 裂解产生的C5b也可自 $\overline{C4,2,3}$ 上离解下来，但是离开了 $\overline{C4,2,3}$，C5b 便很快失去结合 C6 和 C7 的能力。可是，如果 C5b 已与 C6 结合在前，而后再与 $\overline{C4,2,3}$ 脱开，则 C5b 就能因有 C6 结合在一起而得到稳定，并能继续形成 $\overline{C5,6,7}$ 三分子复合体。这种新形成的 $\overline{C5,6,7}$ 可直接结合到非致敏细胞的细胞膜上，并进而继续完成其后攻击单位的集结，导致所谓"反应性"溶细胞现象的发生。

攻击单位对细胞膜的损伤主要是由 C8 和 C9 实现的，当 C5b 或 $\overline{C5,6,7}$ 结合到膜上后，可出现形态改变(如膜增厚)，但无功能障碍；待 C8 结合后，膜始出现实质性损伤，细胞缓慢溶解；及至 C9 结合后，溶解便大大加速。这种对细胞膜的损伤据认为是由攻膜复合体"一次撞击"造成的，在电镜下可看到直径约 100Å的孔洞。

现将补体活化的传统途径概括于图 3-27。

3.7.3.2. 补体活化的替代途径　广义地说替代途径包括了除传统途径外所有能使补体活化的其它途径，但是其中最主要的是有备解素因子参与的、由 C3 的活化开始的补体活化过程，通常所说的替代途径也就是指此而言，因为它有备解素参与，又以 C3 活化开始，故也称备解素途径或 C3 活化途径。

对这条途径带有关键性的是生成具有 C3 转化酶活性的 $\overline{C3b,Bb}$，它至少需有以下几个成分参与反应，包括始动因子 (IF—属非免疫性γ球蛋白)、备解素(P)、D 因子、B 因子以及 C3。首先是 IF 在激活剂(如免疫球蛋白分子的 Fab 部分和细菌脂多糖等)作用下变成具有活性的 IF ($\overline{IF}$)，$\overline{IF}$ 在某种未知因子(x) 的协助下将 P 转变为 $\overline{P}$，$\overline{P}$ 又将 D 转变为 $\overline{D}$，而后 $\overline{D}$ 又将 B 裂解为无活性的 Ba 和具有激活 C3 活性的 $\overline{Bb}$ (即 C3A)，最后在 C3 的参与下生成 $\overline{C3b,Bb}$。

$\overline{C3b,Bb}$ 不但可象传统途径中的 $\overline{C4,2}$ 那样能将 C3 裂解为 C3a 和 C3b，C3b 与 B 一

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

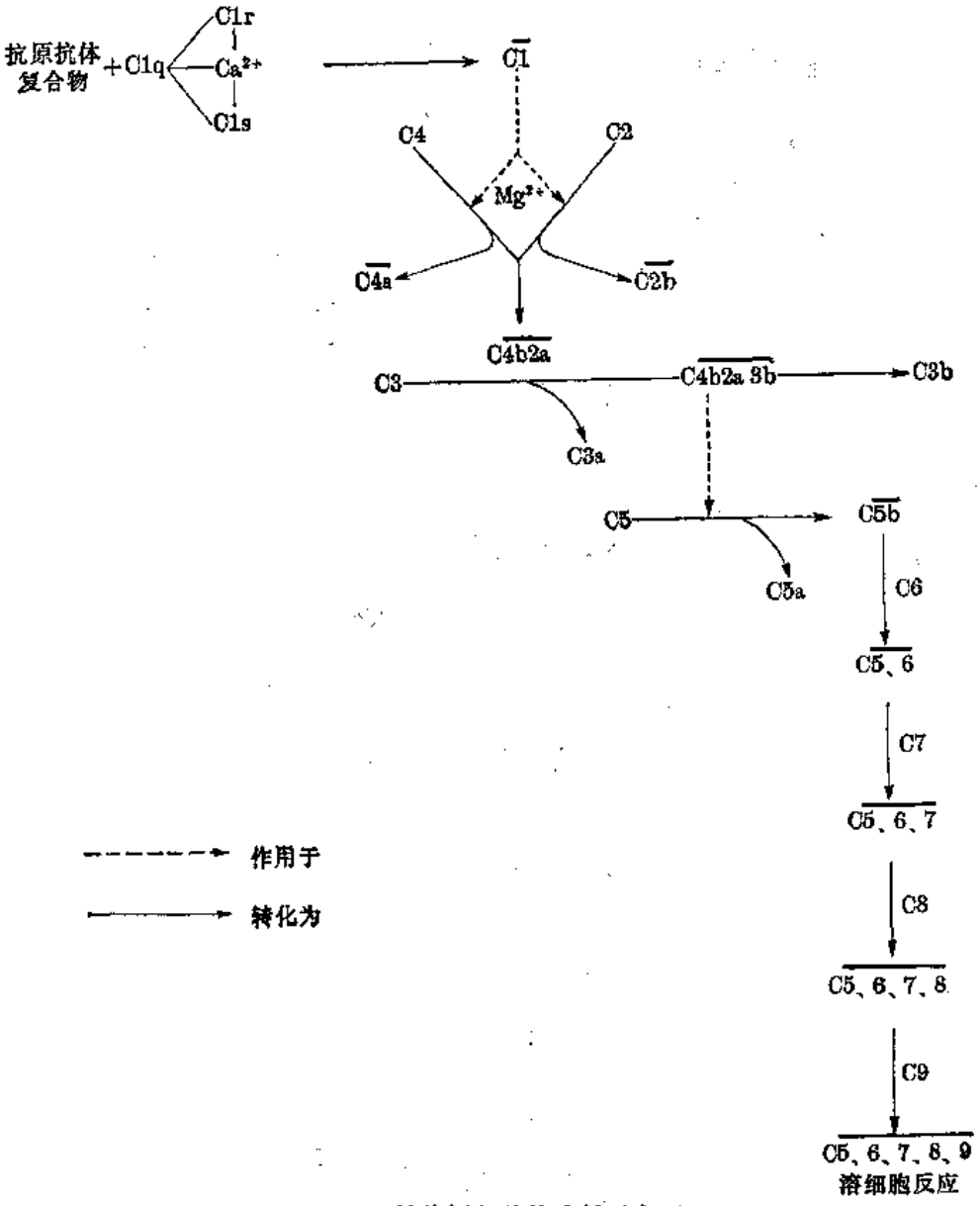


图 3-27 补体活化传统途径示意图

起在镁离子存在的条件下，经$\overline{D}$的催化又能进一步促进 C3 转化酶的生成，这就是在$\overline{C3b、Bb}$生成过程中被称为依赖 C3b 的正反馈机制。

$\overline{C3b、Bb}$生成后，接着又以目前尚不了解的步骤生成 C5 转化酶，将 C5 裂解为 C5a和 C5b，其后便如同传统途径一样，集结C5～C9的各个成分，形成攻膜单位。现将补体活化的替代途径概括于图 3-28。

这里可对补体活化的两条途径作一粗略的比较。传统途径是经由 C1 的活化并有 C1～C9 全部成分参与的整个连锁反应过程，它的反应常有钙离子的存在，C1 的被激活在于免疫球蛋白分子 F_c 部分的功能，而与抗原结合部位(Fab 部分)无关，但至少要有两个邻近的 F_c 部分才能结合一个 C1q 分子，且 F_c 的发效还有赖于免疫球蛋白分子的变构使显露其补体结合点，这种变构可由完整的免疫球蛋白分子结合于相应抗原、免疫球蛋白分子或其 F_c 部分经加热使之凝聚、以及 F_c 部分吸附于乳胶等颗粒性载体多种不同方式所引起。

替代途径则是由 C3 的活化开始和有补体末端成分参与的不完全连锁反应，它很少或

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

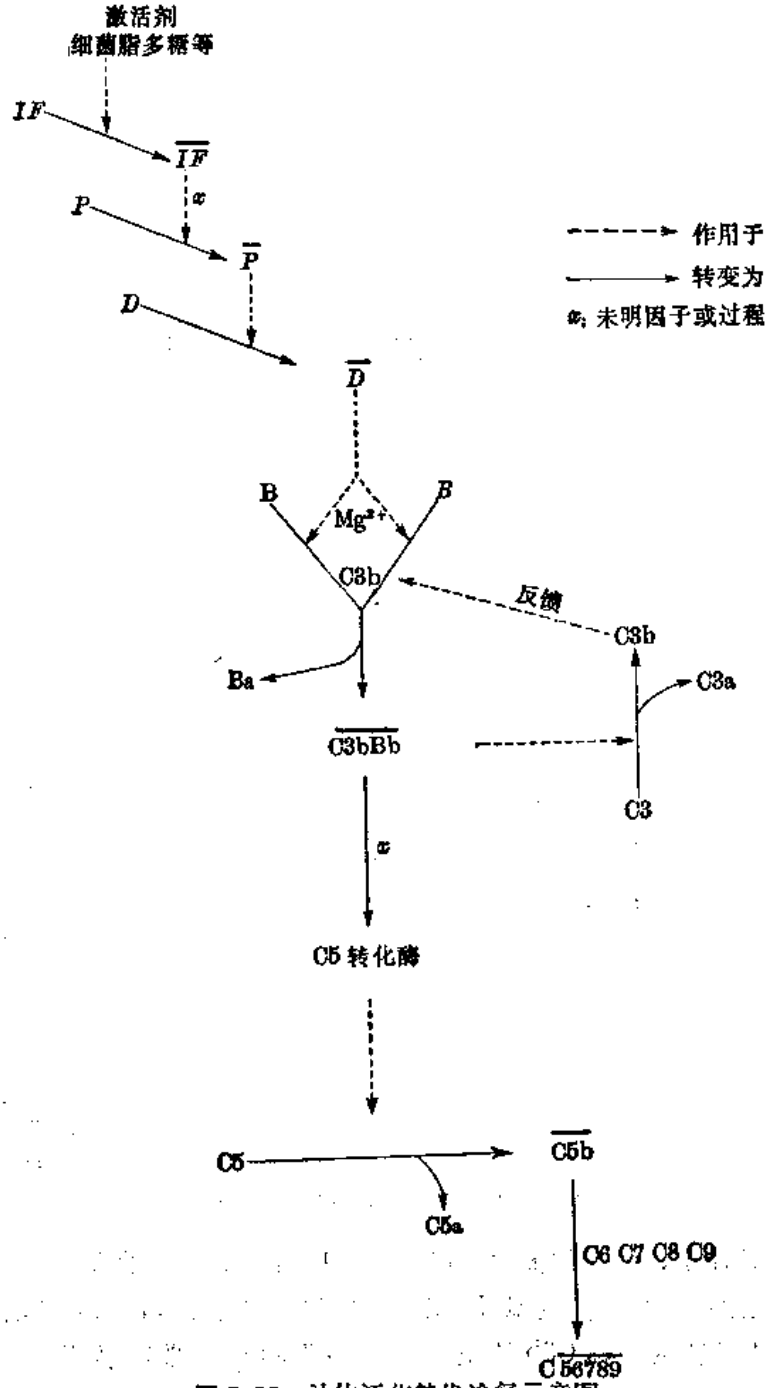


图 3-28 补体活化替代途径示意图

几无补体前反应成分的消耗，它的反应不需钙离子，但要有镁离子存在，同时还需备解素因子的参与。多糖体是其主要激活剂，当免疫球蛋白分子作为激活剂而起作用时，其结合部位主要是在 Fab 部分而非 F_c 部分。

两条途径虽异途同归，但由替代途径所致的补体活化，其溶细胞作用一般要比传统途径为弱。此外，从各类免疫球蛋白对补体的激活能力来说，IgM 只具由传统途径激活的能力；IgA、IgE 及 IgG_4 只能由替代途径激活，而 $IgG_{1,2,3}$ 则兼具由两条途径激活补体的能力。

3.7.4. 补体的生物学效应

补体的连锁活化除了具有最终可导致受累细胞因膜损伤而破裂死亡这一典型的补体生

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

物学效应外，在补体活化过程的各个阶段中生成的各种活性酶或断片也都分别具有各种不同的生物学功能。一般说来补体成分被裂解产生的大断片常作为补体本身连锁活化的一个环节而表现其活性，而小断片则往往具有作为炎症介质的生物学效应。现将补体成分及其活性断片的生物学效应概述于下：

3.7.4.1. 灭活病毒　当抗单纯疱疹病毒的抗血清单独与病毒作用时，很少或几无灭活病毒的能力，但若有补体前反应成分存在时则能有效地灭活病毒，它的机制推测为抗体使前反应成分包裹于病毒颗粒的表面使其不能通过浆膜侵入细胞，从而被抗体灭活。

3.7.4.2. 促进吞噬　C3b 和 C5b 对于促进吞噬有特定的作用，它们可以作为免疫反应的结果或直接以游离的活性断片作用于细菌等颗粒性表面，当遭遇吞噬细胞时，吞噬细胞上的受体部位便与补体断片作用而导致颗粒被吞噬。

3.7.4.3. 免疫粘附　抗原抗体复合物在有补体前反应成分，尤其是 C3b 存在时，可粘附到红细胞、血小板和白细胞的表面，从而激发细胞的吞噬活动或释出各种生物活性物质，引起对抗原的吞噬或破坏。

3.7.4.4. 免疫共聚作用　在正常人血清中含有低滴度的能与补体起特异性反应的自身抗体即免疫共聚素，当微生物等颗粒性抗原在有抗体或类似于抗体的反应物存在并结合补体(主要是 C3b)时，免疫共聚素便可使其出现共聚现象，从而增强机体对抗原的防御能力。

3.7.4.5. 过敏毒性　C3a 与 C5a 具有过敏毒素活性，能引起豚鼠回肠平滑肌收缩，注入人体皮下可致红肿反应，但两者并非同一物质，彼此也不能交叉脱敏。C3a 能使大鼠腹腔肥大细胞释放组织胺，C5a 则不能；C5a 能使豚鼠肠系膜肥大细胞脱颗粒，C3a 却无此作用。

3.7.4.6. 白细胞趋化作用　C3a、C5a 及 $\overline{C5、6、7}$ 都具有使嗜中性多核形白细胞定向移动的趋化作用，使在发生免疫反应的局部形成白细胞的相对优势。

3.7.4.7. 解毒作用　C5 与 C6 具有能使细菌内毒素分解去毒的作用。

3.7.4.8. 释放激肽　在 C2 被 C1 裂解的过程中，可见有一种区别于缓激肽的"补体激肽"生成，它能使血管通透性增加，导致局部水肿。

3.7.4.9. 凝血作用　在血液凝固过程中，C6 有促使血小板释放第 3 因子的作用。

3.7.4.10. 溶细胞作用　溶细胞作用是补体最重要的生物活性，也是测定补体活力的传统指标。在相应的红细胞抗体作用下，当有补体结合时，可致免疫性溶血反应。在相应的细菌抗体作用下，当有补体结合时，可致免疫性溶菌反应。而经由替代途径激活补体，则可发生非免疫性的溶血或溶菌现象。

由以上对补体生物效应的不完整的介绍中，可以看到补体效应的表现基本上都离不开与生物膜的相互关系，例如促进吞噬、免疫粘附以及免疫共聚等作用都是由于补体的某些成分使生物膜的性质发生了改变的结果；又如肥大细胞及嗜碱性细胞释放具有过敏毒素活性的组织胺，血小板释放具有促凝作用的血小板第 3 因子，嗜中性粒细胞释放具有溶蛋白活性的溶酶体酶等，也都是由于这些细胞在补体的作用下生物膜的结构发生了改变的结果；再如吸引白细胞定向移动的趋化因子的作用则是通过激活细胞膜上的酶从而诱发膜的行为发生了改变的结果；至于溶细胞作用则更是直接由于对细胞膜的不可逆性损伤的结果。因此可以认为生物膜是补体发挥作用的据点，补体的生理的或病理的作用机制，都是直接地或间接地通过与生物膜的反应而得以实现的。

3.7.5. 补体的病理损害机理

补体之具有多种生物学效应，已如前述。这

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

些效应，对于机体的防卫机制，无疑是有重要的生理意义的。但是补体本身对于效应对象不具特异性，充其量也只能说它的特异性是由抗体媒介的，而何况抗体所致的免疫反应本身也有生理性和病理性两方面的作用，因此补体之对于机体具有病理损害的方面也是必然的。

补体的病理损害主要表现为增强和扩大对机体自身细胞或组织的免疫性或非免疫性破坏。一般说来，补体不是作为这种损害的原发因素而起作用的，它常常是作为介质存在于这种损害中，但是它的存在却往往可增加损害的严重程度，甚至导致质的改变。溶细胞作用和炎症反应是补体损害最为多见的表现。现结合几类具体的疾病来讨论补体病理损害的机制。

3.7.5.1. 溶血性疾病　在溶血性疾病中，先天性内在缺陷所致的红细胞破坏加速，一般都无明显的补体参与作用。除此之外，在获得性溶血性疾病中，特别是具有免疫病因者，无论是自身免疫还是同种免疫，也无论是特发性的还是继发性的，红细胞的加速和过度破坏，则常有补体的参与。

在免疫性溶血性疾病中，补体参与红细胞的破坏主要有两种机制。一是由C1～C9的连锁活化，最终使抗体致敏红细胞因膜损伤而发生典型的溶细胞反应；二是在补体活化过程中产生的 C3b 断片结合于红细胞，促使红细胞在进入单核巨噬细胞系统时被吞噬。前者表现为血管内溶血，后者表现为血管外清除；两者常并存于同一病理过程，但又往往有主有次。这种主次一方面与红细胞抗原抗体的剂量相关，另一方面又与补体的参与情况相关。当抗体浓度高、致敏红细胞多时，常表现为以血管内溶血为主；反之，当抗体浓度低、致敏红细胞少时，则常表现为以血管外清除为主。至于补体作用的参与情况，则取决于致敏红细胞上的抗体分子是否具有补体结合点以及它们结合补体的实际可能性。如在自身免疫性溶血性贫血中，无论温抗体型或冷抗体型，其抗体一般虽都具有补体结合点，但因温抗体型抗体多属 IgG 类免疫球蛋白，至少需要有两个分子结合在红细胞相邻的抗原决定簇上才能激活补体 C1，而自身抗体的浓度一般都相对较低，且在红细胞上作为激发自身免疫过程的抗原决定簇也相对较少，因此结合补体的实际可能性不大，故抗体致敏红细胞大多表现为血管外清除。冷抗体型则不同，它的抗体多属 IgM 类免疫球蛋白，而 IgM 只需要有一个分子结合于红细胞抗原决定簇便有可能激活 C1，故大多能结合补体，当抗体达到相当浓度时，即可出现血管内溶血；当抗体量有限时，则仍可以血管外清除为主。但同在血管外清除，结合或不结合补体的红细胞滞留的场所不同，结合补体者主要在肝脏滞留，不结合补体者则主要在脾脏滞留，这可能反映了肝脏枯否氏细胞具有高亲和力的 C3b 结合点。

结合于红细胞上的冷抗体当血液进入体腔后，可因温度的升高而自细胞上脱落，但已结合的补体却并不因温度的改变而解离，累及的红细胞也仍能被破坏。这种特点尤见于阵发性寒冷性血红蛋白尿症，患者血清中含有双相溶血性抗体，多属IgG类，但也有IgM类，于低温时可致敏红细胞，并能结合 C1q，至 37°C时，抗体脱落而补体继续活化，最终使红细胞溶解，表现为血管内溶血。但在冷抗体型自身免疫性溶血性贫血中，患者的致敏红细胞可因血清中自然存在的 C3b 灭活素将结合的 C3b 进一步裂解为 C3c 和 C3d，使失去溶血、免疫粘附和促进吞噬等活性，从而成为具有既可抵抗补体末端成分的溶血作用、又能阻挡巨噬细胞吞噬作用的高抗力红细胞。

由同种免疫所致的症状性溶血，如在溶血性输血反应和胎母间血型不合性新生儿溶血症中，补体是否参与红细胞的破坏，除与抗体所属免疫球蛋白的类别有关外，还与抗体的

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

血型特异性相关。在错输 ABO 系统的不配合血液后，因人类血清中一般均有天然存在的、有相当浓度的、针对除自身红细胞以外的其它 ABO 血型抗原的 IgM 抗体，而 IgM 抗体是可以结合补体的，因此可致血管内溶血，特别是主要配合禁忌者（献血者红细胞与受血者血清间的不配合），系属受血者的主动免疫反应，因抗体量多，且又往往较强，故在错输不配合血液后，几无例外地可出现血管内溶血。但次要配合禁忌者（受血者红细胞与献血者血清间的不配合），一般由于输入抗体可迅即被受血者血液稀释和中和，故大多可安然无恙，除非在输入量过多且抗体滴度又很高时，则可使受血者红细胞遭到破坏，但此系被动反应，尽管抗体具有结合补体能力，也都表现为血管外清除。在 Rh 系统不配合的输血中，因人血清中通常无天然的 IgM 类 Rh 抗体存在，经妊娠或输血同种致敏所产生的 Rh 抗体多属 IgG 类，且 Rh 系统的抗原决定簇在红细胞上的存在和分布远较 ABO 系统稀少，因此要达到两个 IgG 分子相邻地结合于红细胞表面的机会几等于无，所以除了有个别的例子外，Rh 抗体都不具结合补体的能力，所致溶血性输血反应也多表现为血管外红细胞破坏。在新生儿溶血症中，患儿体内的血型抗体是在胎儿期自母体通过胎盘被动转移来的，而巨分子免疫球蛋白 IgM 不具穿透胎盘的能力，故无论是 ABO 系统还是 Rh 系统或其它血型系统，作为病因的抗体都属 IgG 类免疫球蛋白。在新生儿溶血症的致病过程中，被动转移的 ABO 血型抗体虽有结合补体的能力，但因胎儿或新生儿 ABO 血型抗原的抗原性常较弱，故所致症状反较轻缓；被动转移的 Rh 血型抗体虽不具结合补体的能力，但 Rh 血型抗原的抗原性在出生前已成熟，故所致症状反较强烈。新生儿溶血症的红细胞破坏主要在单核巨噬系统，故患儿有肝脾肿大和高胆红素血症。

阵发性睡眠性血红蛋白尿症是无免疫异常的另一种以血管内溶血为特征的溶血性疾病，它的病因在于红细胞膜的获得性缺陷，表现为对活化的补体末端成分的溶细胞作用异常敏感，尤为重要的是可因微酸环境对补体替代途径的激活而导致缺陷细胞的溶解。此外，由新形成的 $\overline{C5、6、7}$ 复合体所致的“反应性溶血”也是造成这类缺陷细胞破坏的重要原因。总之，对于阵发性睡眠性血红蛋白尿症的红细胞，不论何种原因，也不论以何种方式，凡可导致补体活化增加者，都势必会加重其溶血。

在药物所致的症状性溶血中，补体是否参与作用要视所涉及药物的致病机理如何而定。在免疫复合物型如锑酚(stibophen)和奎宁类药物所致的溶血中，药物和抗体可形成可溶性免疫复合物并连同补体吸附于红细胞使发生溶血。在半抗原型(如青霉素族药物)和真性温抗体型(如 α-甲基多巴、左旋多巴等)药物性溶血中，则补体均不参与作用。

白细胞与血小板也可通过与红细胞相类似的机制发生依赖或不依赖补体的破坏，在此不另赘述。

3.7.5.2. *免疫复合物病* 补体在免疫复合物病的病理过程中具有十分重要的作用，它常作为介质使循环中抗原抗体复合物沿血管基底膜发生沉积并致炎性损害。免疫复合物病的本质属病理性免疫反应，现归为第 III 型超敏反应，它包括多种有不同特征的疾病，最常见的有肾小球肾炎、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等。

在免疫复合物病的发病过程中，有两个重要的条件，一是在循环中必须有大分子（>19S）免疫复合物的存在，这是免疫复合物病的致病因素，它取决于循环中抗原和抗体的量，当两者比例悬殊时，如抗体显著多于抗原，则所形成的不溶性大分子复合物可迅即被单核巨噬系统清除；如抗原显著多于抗体，则所形成的可溶性小分子复合物可平衡于血

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

管内外液体间，并易经肾小球滤过排出，因此这两种情况都不易致病。唯有当两者的量都比较多而且比例又相近时，则可有大小不一、数量较多的免疫复合物形成，而单核巨噬系统的吞噬又有一定的饱和度，于是便有部分大分子复合物循环于血流中。二是循环中的大分子复合物必须在血管壁或其它组织中沉积，这是免疫复合物病的病理基础，它取决于血管通透性的改变，管腔内流体力学的状况也予以影响。对这两个免疫复合物病发病的重要条件，补体系统起下列三方面的作用：①对免疫复合物的清除——补体特别是 C3，可以增强巨噬细胞和嗜中性多核形白细胞对由 IgM 抗体和相应抗原组成的复合物的吞噬作用。这是有利的方面，当属生理性保护机制。②对免疫复合物的沉积——补体被免疫复合物激活后产生的 C3b 可粘附在血小板上，并随其后末端成分的进一步活化终使血小板破裂，释出组织胺、5-羟色胺等血管活性胺类，使血管通透性增加，为免疫复合物的沉积准备基地。补体的这种作用显然是有害的，当属病理性损伤机制。③补体参与免疫复合物的损伤作用——这是由 C3a、C5a，特别是 C5、6、7 对嗜中性多核形白细胞的趋化吸引使白细胞聚集而产生的。白细胞的聚集也有两种意义，一是有利的，能促进对已沉积的免疫复合物的清除；二是有害的，能使组织进一步受到损伤，这是由于随着白细胞本身的破坏释出大量蛋白水解酶又作用于组织的结果。在免疫复合物病的损害中，白细胞聚集的有害作用常表现为主要方面，而这也正是补体损伤作用的主要机制。

免疫复合物病的基本表现有两类，即 Arthus 反应与血清病。经典的 Arthus 反应是在抗体多于抗原的情况下形成不溶性复合物所致的伴有水肿、细胞渗出、血栓形成、血管损害以及出血等表现的局部组织坏死，它的反应常依赖于补体。经典的血清病是在抗原一度多于抗体的情况下形成的可溶性复合物所致的伴有血管、肾小球、心肌、关节等多脏器病损的全身症状，它一般虽不依赖于补体，但补体仍常参与其中。在人类免疫复合物病中，局部反应与全身症状常同时并存，而补体的病理作用，主要取决于病损的部位。例如对血管壁的损害，补体的存在是必要的条件；对于肾小球的损害，它的存在则并不作为必要的条件。但无论如何，在免疫复合物病的病损中，常可见到补体特别是 C3 的存在，说明它的参与作用事实上是极为普遍的。

3.7.6. 补体的异常

补体的异常可以分为两大类，即获得性异常和遗传性异常。就获得性异常来说，主要是量的改变；而遗传性异常则除了量的改变外，还可见到有质的异常。

3.7.6.1. 获得性补体异常 补体在正常血清中的含量虽仅占球蛋白总量的 10%左右，但是它的代谢率极高，居血浆蛋白的首位，正常人每天几乎有 1/2 的补体蛋白被更新，因此它的变化是极为敏感的。但是补体量的变化，除了在某些慢性感染和多发性骨髓瘤等有时可以看到一个或几个成分的增高外，在临床上所见的则主要是减少。这种减少常伴随于机体的免疫反应，主要是由于对补体的激活增加所致，当然有时也可能因为合成的减少，例如 C3d 断片的存在可对 C3 的合成有负反馈的抑制机制。补体的减少并不都提示对机体存在着有害作用，正如免疫反应本身也有保护性的和损伤性的一样，它也可能是有利的。但在病理性免疫反应中，补体的减少则常与组织损伤相联系，如见于免疫复合物病，补体还是免疫损伤的主要介质。当然补体的减少还不只与免疫相关，它也可伴随于其它原因所致的组织损伤，损伤组织释出的溶蛋白酶也可激活补体，但这时补体的减少就不是作为组织损伤的原因而是它的结果了，这是在临床工作中应该予以区别的。

现将较具特征性的一些疾病及其补体水平

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

的变化介绍如下：

1）溶血性疾病：在前一小节中已经提到了补体在溶血性疾病中的病理作用，这样就易于理解在各种类型的溶血性疾病中补体水平的不同变化了。在以 IgM 抗体的存在为特征的冷抗体型自身免疫性溶血性贫血中，总补体水平常下降，尤于溶血发作时，下降更甚。在以 IgG 抗体的存在为特征的温抗体型自身免疫性溶血性贫血中，补体水平一般在正常范围内，除非当有大量抗体存在时，则也可致下降。在新生儿溶血症中，患儿的溶血一般无补体参与，但新生儿的水平常生理性地低于成人，故应予区别。在溶血性输血反应中，由 ABO 血型不合所致者，补体常骤然下降；但由 Rh 系统抗体所致者，则常无变化。在阵发性寒冷性血红蛋白尿症和阵发性睡眠性血红蛋白尿症患者中，当溶血发作时补体常减少。

2）肾小球肾炎：在有免疫基础的肾小球肾炎中，几无例外地在肾小球病损中可以见到补体成分的沉积，它反映在补体水平的变化之中，且与病情相吻合，于活动期常下降，至恢复期又趋于正常。虽然各型肾小球肾炎几乎都涉及了补体，但是不同的类型还是有其不同的特点的。在抗肾小球基底膜型肾小球肾炎中，虽然它的致病因子是抗肾小球基底膜抗体，但在约 2/3 患者的肾小球病损处可见到有 IgG 和 C3 的沉积，血清总补体活力和 C3 水平也下降，主要是因补体有传统途径的激活，但有时也可能有替代途径的激活。在免疫复合物型肾小球肾炎中，补体的参与病损更是普遍现象，虽然有时也有通过传统途径的，但主要是通过替代途径激活。如链球菌感染后急性肾小球肾炎，它是以急性血清病为病理机制的，发病早期血清总补体有规律地下降，伴 C4 一过性减少，但 C3 的下降可持续 1～2 个月。在慢性肾小球肾炎中，约有 20～30%患者的血清补体水平下降，且常表现为末端成分减少，备解素 B 因子也减少，但前反应成分却在正常范围。慢性膜增殖型肾小球肾炎是一种特殊类型的慢性肾炎，多见于青幼年，临床上以无症状性蛋白尿或血尿为特点，常可发展为肾病综合征和高血压。患者补体虽有时可在正常水平，但下降是常见表现，故又称补体低下性肾小球肾炎，下降的主要是 C3 及其它末端成分，包括备解素和 B 因子，而前反应成分则很少下降或不下降。在这类肾炎患者的血清中可以检到一种非免疫性的 γ 球蛋白，沉降系数为 7S，分子量为 150,000，称为肾炎因子，是激活替代途径的一种始动因子，它的存在可能即是造成补体低下的原因。

3）系统性红斑狼疮(SLE)：这是典型的免疫复合物病，DNA-抗 DNA 复合物是它主要的致病因子，病理机制酷似于慢性血清病。患者可有多脏器的损害，但最易受累的是肾小球和血管壁。组织损害的特点是纤维样坏死，在坏死区可有免疫球蛋白和补体的沉积。血清补体水平的变化常与病情发展密切相关。伴有肾炎的 SLE 患者，90%以上均有补体的明显下降，尤以前反应成分的减少为甚，而其他肾小球肾炎的低补体血症则主要是末端成分的减少。约有 1/3 的 SLE 患者，血清中可检出 IgM-IgG 混合冷球蛋白，在体外能与 C1q 产生沉淀，它的存在常与补体水平的下降及肾小球损害的发展相一致。在伴有冷球蛋白血症的 SLE 患者中，约有 90%的病例均有 C3 水平的下降，而不伴冷球蛋白者 C3 的减少仅见于 12%的病例。伴中枢神经系统损害的 SLE 患者，脑脊液中 C4 水平也下降。

4）类风湿性关节炎：在类风湿性关节炎患者中，除了约有 5%血清补体活力有所降低外，余皆正常或略高，具有特征性改变的患者，特别是类风湿因子阳性的患者，关节液中的补体活力显著低于血清，而这在其他关节病患者中是罕见的。对关节液各个成分的测定，示 C1、C4 和 C2 减少，并与总补体活力

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

的降低相平行，说明是由传统途径激活的。但在滑膜液中 C3 的水平也与总补体呈平行关系的下降，且还常能检出 C3 的裂解物(C3d)。此外，将近 2/3 患者的滑膜液还具有 C5、6、7 和 C5a 的对白细胞的趋化活性。另一个特点是患者血清中 C9 的水平，无论类风湿因子是否阳性，均两倍于正常人；但是在滑膜液中，血清类风湿因子阳性的病人其 C9 的水平却要显著地低于阴性患者，这一方面说明补体的连锁反应是在关节腔内被激活和完成的，另一方面又说明补体的消耗是与类风湿因子相关的。

5) 疟疾：感染疟疾时，补体系统可被激活，根据对有恶性急性感染的患者所作的调查，见补体有经传统途径的激活，伴 C1、C4 和 C2 的急剧下降，83%的病人还有 C3 的减少，但 B 因子水平仅略有下降。C3 的减少与贫血和血小板减少有密切关系。

6) 其他：在重症肌无力患者，常见总补体活力下降，尤与抗肌抗体相关，摘除胸腺后，则可见回升。在移植病人出现排异反应时，可见 C2 明显下降。在慢性肝病中，可因合成障碍而减少。

3.7.6.2. 遗传性异常　补体的遗传异常，近年来见于报告的已日渐增多，今后必然还会有更多的发现，这里作一简单介绍。

1) C1q 缺乏：　见于先天性无丙球蛋白血症。如在伴性遗传性无丙球蛋白血症(Bruton 型免疫缺陷症)，C1q 的水平常为正常均值的 1/2～2/3，但 C1s 正常，C1 的溶血活性也不一定下降。有人认为此类病人 C1q 减少的原因，分解过度比合成低下更为重要，并认为 IgG 分子具有稳定 C1q 使之不易分解的作用。无丙球蛋白血症患者缺乏 IgG，致使 C1q 得不到稳定而分解加速。若果真如此，则此类异常当属继发性变化，而非真正由特异性基因所决定的 C1q 缺乏症。此外，在常染色体隐性遗传的混合型淋巴细胞减少性无丙球蛋白血症（瑞士型免疫缺陷症）也可见 C1q 的严重缺乏。

2) C1r 缺乏：为常染色体显性遗传。曾见有姊弟两人(发现时分别为 24 岁和18岁)，同有 C1r 缺乏。临床表现有皮疹、关节痛以及伴有肾脏疾患和易感染等。血清中总补体活性不能测到，C1 溶血活性低于正常的 0.5%，C1q 正常，C1s 约为正常的 50%，C1r 则不能检出，同时还见有 C4、$\overline{C1}$ 抑制物和 C8 的增高。血清无杀菌、免疫粘附和溶细胞作用，而当加入纯化 C1r 后，均可恢复。患者补体活化的替代途径丝毫未受影响。

3) C1s 缺乏：患者常同时罹有 SLE 或狼疮样综合征。除 C1s 缺乏外，C1q 也为低水平。

4) C4 缺乏：见于一 18 岁女子，有狼疮样综合征。患者血清内完全缺乏 C4，患者母亲 C4 水平也仅为正常的 50%。已知 C4 缺陷基因是连锁于 HLA 位点的。

5) C2 缺乏：为常染色体等显性遗传，缺陷基因也连锁于 HLA 位点，缺乏程度具有基因剂量效应，纯合子缺乏者 C2 仅为正常的 2～4%，杂合子受累者则为正常的 30～60%。C2 缺乏者可健康如常，仅见有结缔组织病的伴随情况。

6) C3 缺乏：呈常染色体显性遗传。曾见一家族中有七人 C3 含量为正常的 1/2 左右，家系调查提示在 C3 位点上有一不表现的等位基因(C3-)，因此无相应的基因产物，使血清中 C3 含量减少了一半。这是杂合子 C3 缺乏，近来还见有纯合子缺乏者，C3 可完全缺如。杂合子缺乏者可健康如常，纯合子缺乏者则防御机能有明显减弱，尤以易罹化脓性感染。

7) C5 缺乏：为常染色体隐性遗传。患者血清对白细胞的趋化作用下降，因此吞噬功能减弱。曾见一 C5 缺乏者伴于 SLE。

8) C5 功能失调：曾见一 18 月龄幼[illegible]复感染革兰氏阴性细菌，输入血浆即能[illegible]患儿 C5 的量、抗原性以及电泳图型均[illegible]

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

但无调理素作用，在体外加入含 C5 血清即能恢复，若加入无 C5 血清则不能。患儿母亲等也有类似缺陷。

9) C6 缺乏：患者有革兰氏阴性双球菌感染，血清缺乏溶血和杀菌活性，加入纯化 C6 可使恢复。

10) C7 缺乏：系常染色体隐性遗传。与结缔组织病似有相关，曾见一病人有严重的 Raynand 现象，手指遇冷出现青紫。

11) C8 缺乏：曾见报告患者有顽固的淋球菌感染。

12) $\overline{C1}$ 抑制物缺乏：呈常染色体显性遗传，可能是调节基因的缺陷所致，而非结构基因异常，受累者多为杂合子，常伴有遗传性血管神经性水肿。它有两种类型，约有85%的患者血清中 $\overline{C1}$ 抑制物浓度减低，为正常的5～31%；另有15%的患者含有正常甚至高于正常的 $\overline{C1}$ 抑制物，但却不具 $\overline{C1}$ 抑制活性。

$\overline{C1}$ 抑制物的缺乏或无效之所以会引起血管性水肿主要是由于激肽，包括缓激肽和所谓的"补体激肽"生成过多所致，它反映了补体与凝血、纤溶、激肽诸系统的相互关系。在这几个血浆酶系中，活化的 XII 因子不但能激活凝血系统，且能激活纤溶和激肽生成系统，能将纤溶酶原转变为纤溶酶和前激肽释放酶转变为激肽释放酶，而纤溶酶又能促进后者的转变。它们与补体系统的关系表现在活化的 XII 因子、纤溶酶和激肽释放酶三者都能直接激活 C1，而 $\overline{C1}$ 抑制物又能抑制这三者的活性。因此当 $\overline{C1}$ 抑制物缺乏或无效时，这几个系统的活动以及相互间的促进都能畅通无阻，结果导致"补体激肽"因 C1 的不断活化和相伴随的 C2 不断被裂解而增加；缓激肽则因激肽释放酶的不断形成和相伴随的激肽原不断被水解而增加。这种增加可因 XII 因子的突然被大量激活而加剧，此即可能是患者血管性水肿发作的诱因，而应用纤溶酶抑制剂如 6-氨基已酸可有效地预防发作，近谓应用雄性激素可纠正缺乏状态。

13) C3b 灭活素缺乏：呈常染色体显性遗传。C3b 灭活素具有灭活 C3b 并使裂解为 C3c 和 C3d 的作用，而 C3d 通过负反馈机制又能抑制 C3 继续活化。当 C3b 灭活素缺乏时，C3 便不受控制地被激活，致使血中浓度显著降低。

14) 备解素 B 因子缺乏：曾见有一例终生易感染的患者，抗体形成、免疫球蛋白浓度、迟发型超敏反应以及白细胞吞噬功能均正常，补体成分除 C3 外也均正常。C3 量显著减少，且大部为失活的 C3b。代谢研究示合成正常，但分解率几五倍于正常。补体相关的功能如溶细胞、杀菌、粘附、促吞噬等均明显受损。备解素活性也丧失，且有 C3b 灭活素缺乏。具有病因学意义的是血清中无 B 因子，且加入纯化 B 因子又迅速被分解，但加入正常血清可使分解抑制。可见血清中存在着一种能分解 B 因子的 GBG 酶，正常人因同时有抑制物存在，故不能表现其酶活性，患者血清中则缺乏此种抑制物，致使 B 因子被分解殆尽。

3.7.7. 补体分析的实验室检查要点

主要分三方面：①总补体溶血活力测定，一般用 50% 溶血(CH_{50})作为单位；②单一补体成分测定，现有两类，一是化学计算溶血滴定；二是免疫化学测定；③补体体内定位检查，常用活检材料为检查标本，以荧光素或酶标记抗补体(主要是抗 C3 和抗 B 因子)血清作为试剂。

此外尚可作酯酶和肽酶活性的测定、抑制物的抑制性试验以及吞噬、趋化、过敏毒素等各种生物活性的测定。

当补体通过传统途径被激活时，C_4 和 C3 常降低；若通过替代途径被激活时，则 B 因子和 C3 常降低。故在补体分析中，这几个成分最受重视。

在临床工作中，对补体异常可按下列步骤进行检查：

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

• 测定新鲜或新鲜冷冻血清的总溶血活力，若低，作下一步

• 测 C3 水平，若低，继作下一步

• 测 C4 和 B 因子，若皆正常而总溶血活力低，继续作下一步

• 分别测定其它各补体成分的溶血活性和含量。

3.8. 免疫球蛋白

免疫球蛋白是一组具有抗体活性的球蛋白。当人体受到细菌或病毒的侵袭，或抗原的刺激后，能产生相应的抗体，与该抗原进行专一性的结合，引起特异性的免疫反应，从而制止病原体对人体的危害。这类抗体物质都称之谓“免疫球蛋白”(Immunoglobulin，简称 Ig)。

30 年代有人将血清蛋白分离得白蛋白和 α、β、γ 球蛋白。翌年发现 γ 球蛋白部分具有抗体活性。随后证明抗体只存在于 γ 球蛋白中。如果血清中缺乏 γ 球蛋白，即缺乏抗感染能力的抗体，就可能得无丙种球蛋白血症(简称无丙球血症)。

60 年代初 Porter 首先提出免疫球蛋白由二条重链和二条轻链构成四链单体的模式结构。后来发现在多发性骨髓瘤患者的尿中有一种所谓本周蛋白 (Bence-Jones Protein)。经研究才知道它就是组成免疫球蛋白的轻链。1965 年 Titani、Putnam、Hilschmann 和 Craig 分别研究报告本周蛋白的一部分氨基酸顺序。1969 年 Edelman[99] 等氏利用一名多发性骨髓瘤患者(Eu)完整地分析了 IgG1 的一级结构，确定了 κ 链的 214 个氨基酸和5个半胱氨酸位置，γ1 链的 446 个氨基酸和 11 个半胱氨酸位置，也确定了全部二硫键的联接位置。1973 年 Porter, RR 和 Edelman, GM 分别在 Science 杂志上发表了“免疫球蛋白的结构研究”和“抗体结构与分子免疫学”。同年 Putnam 等又报告了人类免疫球蛋白 IgM 的 μ 重链的全部氨基酸顺序。到目前为止，κ、λ、γ1、μ 等的一级结构都已基本查清。但由于各链有可变区的存在，其氨基酸的顺序是千变万化的，已阐明的氨基酸顺序只是从某一病例取材的单株免疫球蛋白的分析结果，故 γ1 的一级结构来自患者 Eu 的 IgG1 应予证明。

3.8.1. 免疫球蛋白的分类和结构

免疫球蛋白是一组非常不均一的蛋白质，这是由于它们具有的特殊功能所决定的。对付自然界中千千万万的抗原入侵，机体能产生特异性的具有抗体活性的免疫球蛋白与之结合，产生免疫反应。免疫球蛋白既有千变万化的不同个性，但也有一定规律的共性。因此，可以根据分子结构的共性可以把免疫球蛋白分为五种类别，即 IgG、IgA、IgM、IgD、IgE。它们都具有四链单体的共同结构，现将四链单体的结构作一介绍。

3.8.1.1. *免疫球蛋白的基本结构* Porter 氏在 1962 年首先设想提出免疫球蛋白 IgG 的化学结构模式图(图 3-29)。后来证明其它免疫球蛋白也符合这个模式构型。

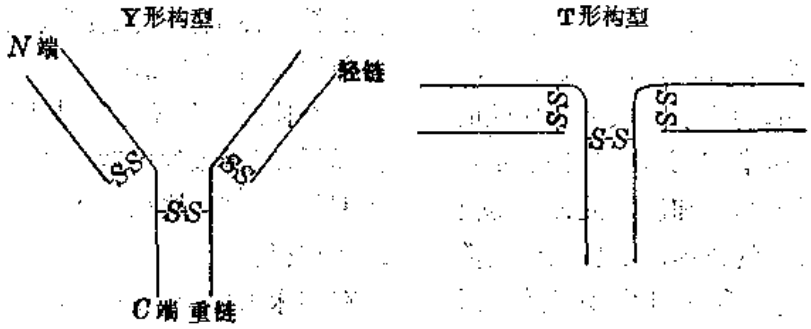


图 3-29 免疫球蛋白的基本结构示意图

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

免疫球蛋白的四链单体是由两条较长的肽链，称为重链(H 链)，和两条较短的肽链，称为轻链(L 链)组成。重链长度约为轻链的两倍。重链与重链之间有一个以上的二硫键联接起来。每条轻链也各以二硫键与相对的重链相联。除了这些链间的二硫键外，链内也有二硫键。

1) 轻链：轻链 κ 型是由 214 个氨基酸组成，可分成二个区，氨基末端的半个区包含着 108 个氨基酸，其氨基酸顺序变化多端，以适应与抗原结合的需要，故称为可变区(variable region)，以 V_L 表示之。在轻链可变区内的氨基酸顺序还有三个高变区，位于25～35，50～56 和 89～96 等残基处[64]。羧基末端的半个区包含着其余的 106 个氨基酸，其氨基酸顺序基本不变，称为恒定区 (constant region)，以 C_L 表示之 (V 表示变化之意，C 表示恒定之意)。按轻链 C 区的抗原特异性不同可把轻链分为 κ (kappa) 型和 λ(lambda)型。这二种肽链的氨基酸顺序的一级结构先后于 1966 年 Putnam 和 1967 年 Hilschmann 加以阐明。二种轻链的一级结构基本相同，差别不大。每条肽链分二个区，每个区由链内二硫键构成一个环形，每个环包括着60～66 个氨基酸。

2) 重链：重链同样也分可变区 (V_H) 和恒定区 (C_H)。重链可变区 V_H 与轻链可变区 V_L 互相对应，共同组成抗原结合点。V_H 和 V_L 大小相仿，也有类似于轻链的高变区，氨基酸残基数也差不多，但 V_H 只占整个重链的 1/4 或 1/5 。其余 3/4 或 4/5 是恒定区。重链的恒定区也可分为 C_H^1、C_H^2、C_H^3，有的重链还有 C_H^4。每一区都有一个链内二硫键联成环形。而且区内的氨基酸顺序有明显的周期性，故 Ig 的分子内部有同源现象。

五类免疫球蛋白的区别在于重链的氨基酸顺序和抗原性有所不同，这也是五类 Ig 的分类依据。IgG 的重链是 γ(gamma)，IgA 是 α(alpha)，IgM 是 μ(mu)，IgD 是 δ(delta)，IgE 是 ε(epsilon)。括弧内是这些希腊字母的读音符号。

每个免疫球蛋白分子中都包含一对相同的重链和一对相同的轻链。从未发现在同一 Ig 分子中有不同的轻链，或不同的重链。

重链有 5 种，各分配以一对 κ 链或一对 λ 链。据此，免疫球蛋白可分 5 类，10 型，即 5 类 κ 型和 5 类 λ 型。在正常人血清中 κ 型约占 70%，λ 型占 30%，或二者之比为 2:1 (表 3-35)。

各类免疫球蛋白分子中除由氨基酸组成外，还含有糖类，各类 Ig 的含糖量有所不同。糖基有已糖、己糖胺和唾液酸等，联接在重链上。有的以单糖胺形式，有的以低聚糖链形式相联。糖基的存在可以提高 Ig 的水溶性，也可以促进 Ig 的分泌(表 3-36)。

在重链的 C_H^1 区和 C_H^2 区之间的一个区域，称为铰链区，因为这好象是免疫球蛋白分子的腰部，腰部以下是二条重链的 C 端，好似

表 3-35 人类免疫球蛋白的类型

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
重链型别	γ	α	μ	δ	ε
分子量	50000 或 53,000	55,000 或 56,000	70,000 或 65,000	65,000 或 69,000	65000[1]或72000[2]
轻链型别	κ, λ	κ,λ	κ,λ	κ,λ	κ,λ
分子量	22500	22500	22500	22500	22500
分子构型					
单体	$\gamma_2\kappa_2$ $\gamma_2\lambda_2$	$\alpha_2\kappa_2$ $\alpha_2\lambda_2$		$\delta_2\kappa_2$ $\delta_2\lambda_2$	$\varepsilon_2\kappa_2$ $\varepsilon_2\lambda_2$
多聚体		$(\alpha_2\kappa_2)_2$·SC·J $(\alpha_2\lambda_2)_2$·SC·J	$(\mu_2\kappa_2)_5$·J $(\mu_2\lambda_2)_5$·J		

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 3-36 人类正常免疫球蛋白的氨基酸组成⑧

氨基酸名称	符号	氨基酸(克/100克蛋白)			
		人的IgG	兔IgG	马IgG	人的IgM
赖氨酸	Lys	7.06	5.76	6.77	4.91
组氨酸	His	2.44	1.73	2.58	1.98
精氨酸	Arg	4.02	4.42	3.34	4.75
门冬氨酸	Asp	7.77	8.08	7.25	6.95
苏氨酸	Thr	7.04	10.37	8.31	6.17
丝氨酸	Ser	9.13	8.32	9.68	6.58
谷氨酸	Glu	11.18	11.05	10.27	9.92
脯氨酸	Pro	6.40	6.79	6.02	4.95
甘氨酸	Gly	3.37	3.98	3.68	2.91
丙氨酸	Ala	3.29	3.71	3.60	3.12
缬氨酸	Val	7.92	8.36	8.14	5.77
甲硫氨酸	Met	0.93	1.13	0.78	1.02
异亮氨酸	Ile	2.16	3.49	3.14	2.83
亮氨酸	Leu	7.40	6.73	6.63	6.09
酪氨酸	Tyr	5.76	6.17	5.55	4.01
苯丙氨酸	Phe	4.07	4.15	3.79	3.85
半胱氨酸	Cysh	2.07	2.63	2.08	2.30
色氨酸	Trp	2.63	2.90	2.57	2.47
糖类	CHO	2.87	2.49	2.40	12.22

人的二个下肢，腰部以上好象上身，是半条重链各与一条轻链相接，形成左右二部分，称为抗原结合片段(Antigen-binding fragments，简称 Fab)。二个 Fab 片段可以左右向外展开，象铰链一样使整个分子扭转成Y形或T形，故而得名。在这个铰链区有大量脯氨酸残基，容易接受酶的降解作用而解离成碎片。

3.8.1.2. 各类免疫球蛋白的构型特点和亚类 各类免疫球蛋白都有上述共有的基本结构，但各有它们各自的特点。而且同类免疫球蛋白中，还有几种亚类，现分述之。

1) IgG：1969 年 Edelman[63] 从一名多发性骨髓瘤患者 Eu 血清中分离出单株 IgG 的分析研究，确立了 IgG 的一级结构。重链 γ 链是由 446 个氨基酸残基组成，可分为四个区，从氨基(N)末端到羧基(C)末端顺次为 V_H、Cγ1、Cγ2 和 Cγ3。每个区约含 110 个氨基酸。从各个区的氨基酸组成和顺序互相比较，可以发现重链 γ 的可变区 V_H 与轻链的 V_L 结构相近似，Cγ1，Cγ2，Cγ3 与轻链的 C_L 也很相似。因而可以推断 V_H 和 V_L 是同源的，重链的 3 个 C 区和轻链的 C 区也是同源的。免疫球蛋白 IgG 的生物合成可能由二个基因控制，一个基因控制可变区的合成，另一个基因控制恒定区的合成。每个区，不论可变区和恒定区，都有一个二硫键接在半胱氨酸的残基上，形成一个环形，每个环形约有 60～70 个氨基酸。两条 γ 重链之间有二个链间二硫键桥相联。轻链和重链之间有一个二硫键桥，联接在轻链的 C 末端和重链的 Cγ1 和 Cγ2 区之间。IgG 分子中还接一个低聚糖，联接在 Cγ2 区的门冬酰胺(Asn)残基上。

后来发现 IgG 的结构并不完全如上所述，略有不同之处。但它们的抗原性基本相同，从而确定了 IgG 的亚类有四种。

2) IgG 的亚类：IgG 亚类的主要差别在于二硫键的数目和排列位置(图 3-31)。IgG1

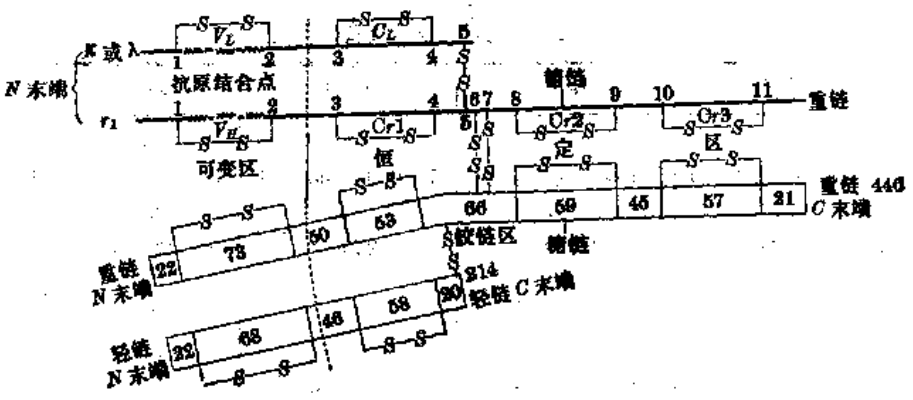
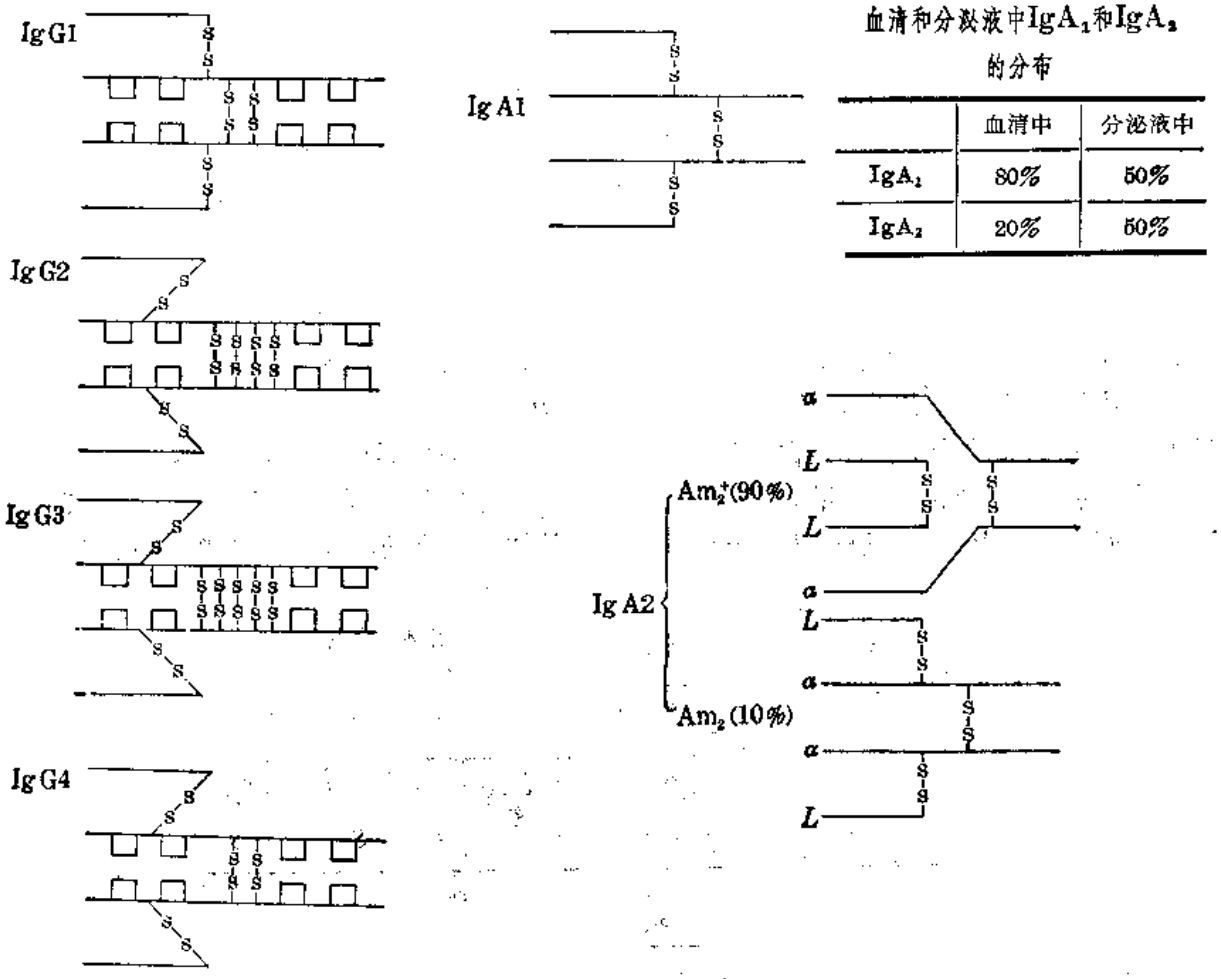


图 3-30 IgG1 的结构示意图

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！



血清和分泌液中IgA_1和IgA_2的分布

	血清中	分泌液中
IgA_1	80%	50%
IgA_2	20%	50%

图 3-31 人类 Ig 的亚类的构型差别示意图[68]

的分子结构已见图 3-30 所示。IgG2 的重链之间有四个链间二硫桥，而轻链和重链之间的链间二硫桥接在重链的 V_H 和 $C\gamma1$ 区之间。IgG3 比 IgG2 的重链更多一条链间桥(5个二硫桥)。IgG4 则比 IgG2 的重链少 2 条链间桥(只有二条)。

3) IgA：免疫球蛋白 IgA 类有二种亚类，即 IgA1 和IgA2。IgA1 与 IgG 一样，每条重链 α 链有 3 个 C 区，$C\alpha1$ 区，$C\alpha2$ 区和 $C\alpha3$ 区，但在分子的铰链区多加 2 个链内二硫桥。每条重链上有三个低聚糖结合点。在 C 端末尾倒数第二个半胱氨基酸残基可与 J 链相联，使 IgA 形成多聚体。IgA 有不同大小的分子，如 7S，10S，13S，15S 和 17S、18S 等多聚体。人血清中的 IgA 通常是 7S 的单体，其它哺乳动物是以 10S 的双聚体为主。IgA 广泛存在于外分泌液中，故称为分泌抗体。分泌液中的 IgA，与血清 IgA 不同，是双聚体，由外加的肽链，分泌成分(secretory component) 和 J 链联接而成，因而可以 $(\alpha_2\kappa_2)_2$·SC·J 表示之。分泌成分的肽链分子量约为 70,000，J 链 15,000，以共价键联接在 α 链的 F_C 区(图 3-32，图 3-33)。IgA2 的构型是突出的，不同于一般的 Ig 的基本结构。其二硫键的联接如图 3-31 所示。

4) IgM：IgM 的重链是 μ，比 γ 链更长，由 576 个氨基酸联接而成。1973 年 putnam 等氏报告了人类 IgM 的 μ 重链的氨基酸全部顺序[67]。μ 链分五个区，比 γ 和 α 链多一个，相应地称为 $C\mu4$ 区。IgM 分子含糖较高，每个 μ 链有 5 个低聚糖链。低聚糖链有二种，简单的只由葡糖胺构成，复杂的除葡聚糖

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

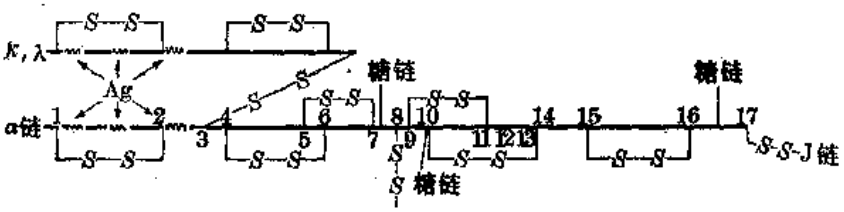


图 3-32 IgA 单体的结构图

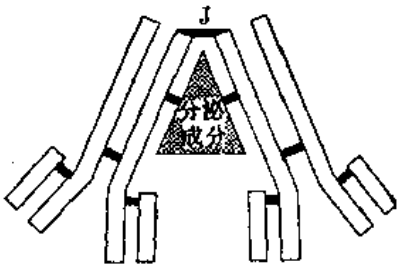
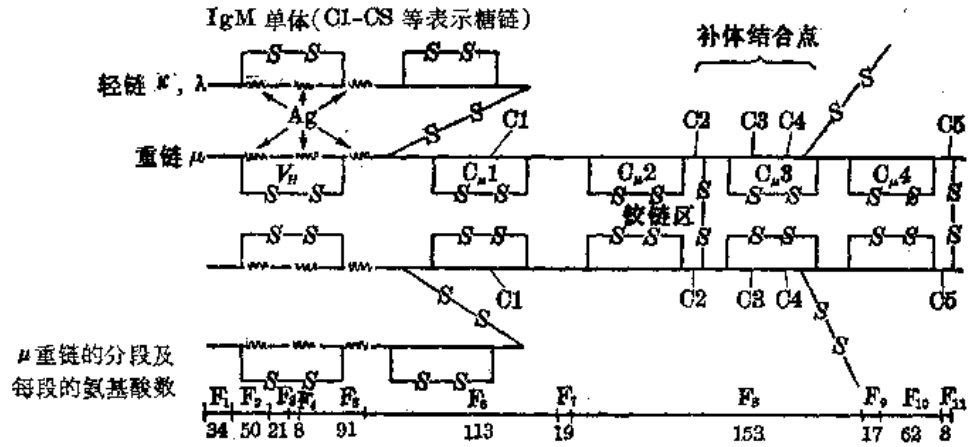


图 3-33 分泌型 IgA 的结构示意图

外还有较复杂的支链以唾液酸收尾。IgM 是以五聚体的形式存在，故分子最大，分子量高达 900,000，故又称为 γ 巨球蛋白。5 个 IgM 单体由 J 链把它们联接成五星形状的五聚体。每两个单体由一个 J 链联接。五聚体内的轻链都是同型的，或为 $(\mu_2\kappa_2)_5$，或为 $(\mu_2\lambda_2)_5$。

5) IgD: IgD 是以四链单体形式存在。IgD 的重链是 δ 链，与 μ 同样长短，也分 5 个区。外加的一个同源区，位于腰部铰链区，称



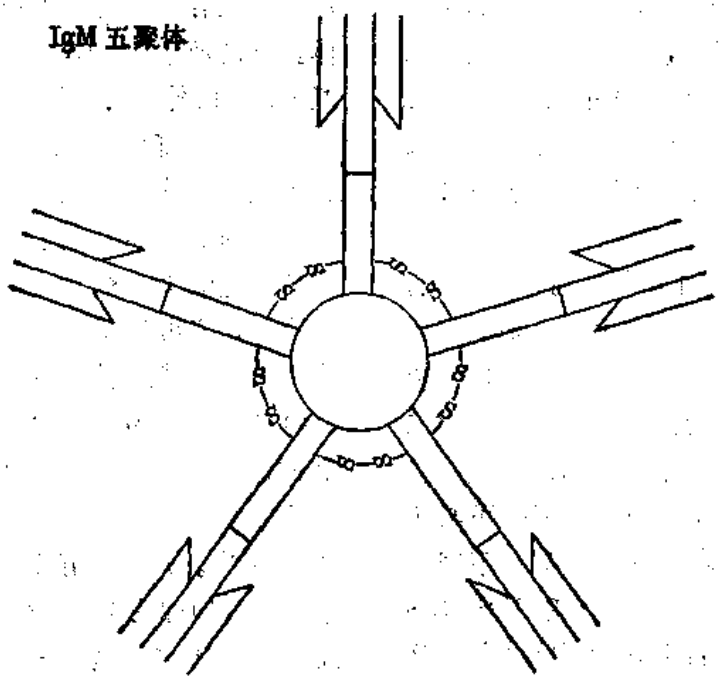


图 3-34 IgM 的单体结构图

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

Cδ2，联接一个半乳糖胺残基。其它二个低聚糖链位于C端的 F_c 区，一个接在 Cδ3 区，一个接在 Cδ3 和 Cδ4 之间。二条 δ 链之间的链间二硫键只有一个，位于 Cδ2 和 Cδ3 之间。重链和轻链之间的二硫键，一端在轻链的末尾半胱氨酸，另一端接在 Vδ 和 Cδ1 之间的半胱氨酸残基上(图 3-35)。

近来对 IgD 的 F_c 段作氨基酸的顺序研究，此蛋白与 IgE 更密切有关，同源相似者达 41%，与 IgG 同源相似者达 34%，与 IgM 的同源相似者为 23%。

6) IgE：IgE 也以四链单体存在于血清中，其含量是 Ig 中最微者，分子量达 188,000，含糖量约为 12%，IgE 的重链是 ε 链，它的全部氨基酸顺序已由 Bennich 和 Von Bahr-Lindström 阐明，含有较多的含硫氨基酸，如半胱氨酸和甲硫氨酸，因而也有较多的二硫键。IgE 结构的一个特色就是在 Cε1 区内有两个重叠的二硫桥。重链间的二硫桥有 2 个，一个在 Cε1 和 Cε2 之间，一个在 Cε2 和 Cε3 之间。ε 链最长，也有 5 个同源区(图 3-36)。

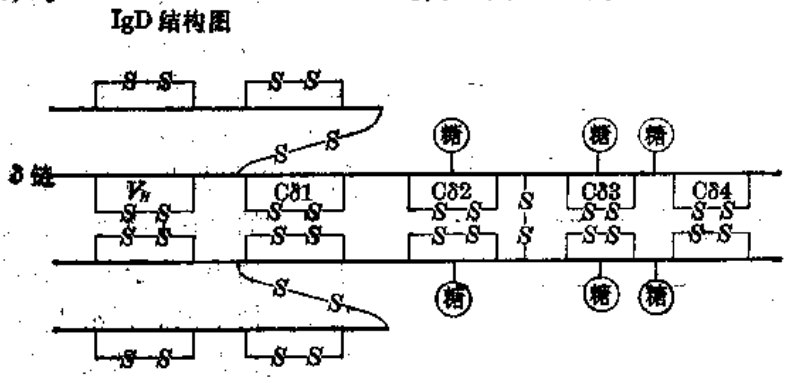


图 3-35 IgD 的结构图

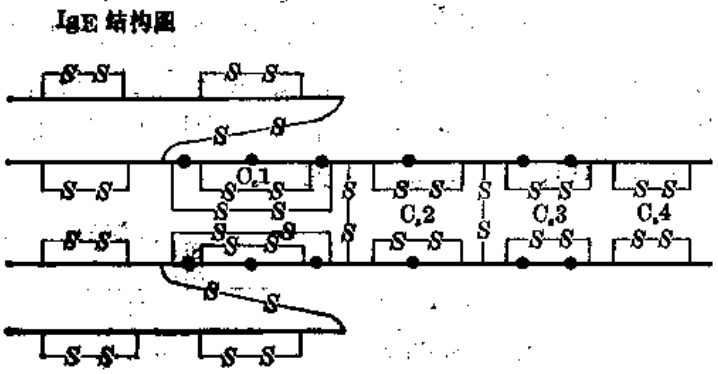


图 3-36 IgE 的结构图

3.8.1.3. 免疫球蛋白分子结构的解剖

免疫球蛋白既有共同的基本结构，用酶降解，把 Ig 切成若干片段，可以分别研究各个片段的功能。Porter 应用木瓜酶(Papain)水解 IgG，将一个分子分解为二个片段，即二个相同的抗原结合片段，简称 Fab，具有抗原结合的功能，故名，另一个是结晶片段，简称 F_c (fragment crystallizable)。Fab 片段中包括着整条轻链和半条重链(N 端的半条重链以 Fd 表示之)，V_L 和 V_H 都在这片段中，保持它的抗体活性。Fab 的分子量约为 42,000。F_c 的分子量按不同重链，差别较大，因为它是两条重链的C端半段(含有四个同源区)或C端 3/5(含有 6 个同源区)组成。IgG 的 F_c 分子量约为 48,000。F_c 虽无抗体活性，即不能与抗原结合，但由它决定每种免疫球蛋白本身的抗原特异性，而且有补体结合，组织致敏，调理作用，穿越胎盘等活性。

应用胃蛋白酶水解 IgG 时，切割的位置与木瓜酶不同，把重链间的二硫桥留在抗原结

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

合片段上，使原来分成二个片段的 Fab，联接成一个大片段的 $F(ab')_2$，含有两个抗原结合点（两价），分子量约 100,000，沉降系数 5S。剩余的 F_c 部分不能联成一个片段，而被分解成更小的多肽。用半胱氨酸使 $F(ab')_2$ 还原，能分裂成二个单价的 Fab′，与木瓜酶分解的 Fab 相同，但略大些[68]（图 3-37）。

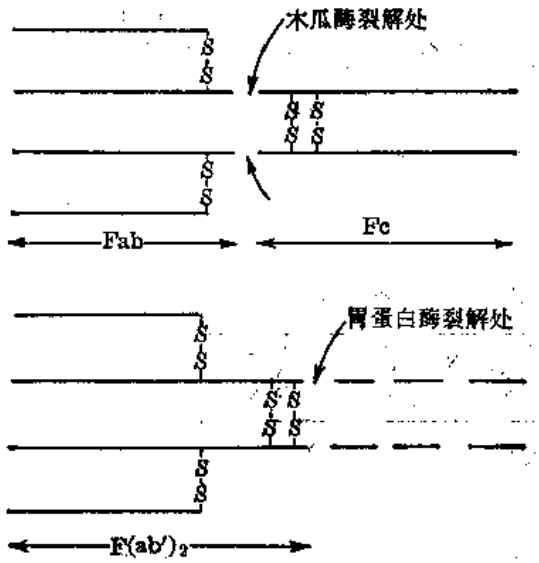


图 3-37 IgG 的酶降解后的分子裂解示意图

3.8.1.4. 链间解离 使用二硫桥解离剂（sulphydryl agent），如巯基乙醇（2-mercapto-ethanol，$HO—CH_2—CH_2—SH$），可以将链间二硫链裂解而分离出游离的轻链和重链[68]（图 3-38）。用 Sephadex G25 可进一步分离之，为进一步研究肽链的分子结构，氨基酸顺序分析提供了必要的条件。IgG 经还原和酸化后在 SephadexG75 上作凝胶过滤层析，可得 2 个峰，一个是重链峰，一个是轻链峰[69]。

3.8.1.5. 免疫球蛋白的不同结构和分子的异质性 任何企图用正常人血清作免疫球蛋白的氨基酸一级结构分析是不可能办到的，因为有无数在结构上相似，但又有差别的分子混合在一起。这种异质性，或不均一性是由免疫球蛋白的抗体功能所决定的，即对抗不同的抗原，产生对应的不同抗体。各类 Ig 的电泳泳动范围极宽，以 IgG 为例，可以从最慢的 γ 区伸展到 α_2 区。泳动的范围取决于不同的 Ig 分子上有不同的净电荷，表示氨基酸结构不同。正常 Ig 是由多株细胞簇产生。在多发性骨髓瘤中未受控制的癌细胞不断地分裂，使病人有大量相同的细胞，来自单株的原始细胞，合成相同的 Ig，达到很高的浓度，为分子生物学提供了良好的研究材料。单株 Ig 含量高，纯度好，非常均一，有利于研究。

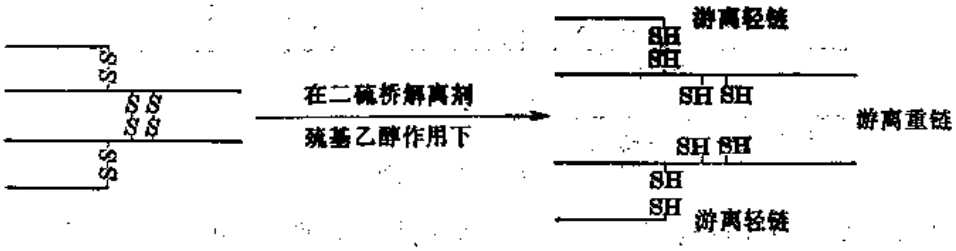


图 3-38 Ig 的链间解离图

3.8.2. 免疫球蛋白的理化和生物学特性

各类免疫球蛋白虽有共同的基本结构和各有抗体活性，但它们无论在理化性质或生物学性质方面都有各自的特点，现分述于后。

3.8.2.1. IgG 由于分子的异质性，导致理化性质有一定的差距，不是一成不变的，如 $S_{20,w}=6.6\sim7.2S$，$D_{20,w}=4.0$，分子量 156,000～161,000，$f/f_0=1.38$，$\eta=0.060$，pI=5.8～7.2。在电镜下，IgG 分子呈三角柱状，宽 80Å，高 35Å，长 105～120Å。含氮量 16%，含糖 2.9%（己糖 1.1%，己糖胺 1.3%，唾液酸 0.3%，岩藻糖 0.2%）[75]。IgG 分子可被分裂为二种肽链，或在尿素溶液中起还原作用，或经烷化作用，或经磺化作用得游离的重链和轻链。链间除二硫键外，还有非共

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

价键结合。在体外合适的条件下，轻链和γ链可重新组合成 IgG，轻链和 F_d($F_d = V_H + C_H1$) 重组成 Fab，2 个 Fab′ 也可重组成 $F(ab')_2$。它们两者之间都有强的亲和力。Fab 段构成抗原结合点。F_c 片段的 C_H2 区能固定补体，F_c 片段还含有固定于皮肤的区域，也为胎盘转运所必需[76]。

γ链按其抗原性不同，至少有四种，构成 IgG 四种亚类已如前述，其生物学性质也有不同，见表 3-37。

表 3-37 IgG 四种亚类的生物学特性比较表

	IgG 1	IgG 2	IgG 3	IgG 4
血清中含量百分率(%)	65~70%	20~23%	7~9%	3~5%
电泳迁移率	慢	慢	慢	快
穿越胎盘	+	±	+	+
补体结合	+	±	+	-
抗体活性	对大多数抗原	抗右旋糖苷	抗 Rh	抗凝血因子 Ⅷ
自发聚合作用	-	-	+	-
结合异种组织，皮肤致敏	+	-	+	+
结合于单核细胞，对巨噬细胞有亲和力	+	-	+	-

从 IgG 的生物学功能来说，IgG 是血清中最重要的 Ig（含量最高，约占血清 Ig 总量的 70~80%，约有 45% IgG 分布在血液中，其余分布在组织间液中），对大多数抗原接触后，最主要的抗体活力也是 IgG。诚然，有些抗原只优先地刺激某一 IgG 亚类的生产，而不是所有四种亚类都起响应。响应右旋糖酐免疫作用所产生的大多数 IgG 抗体是属于 IgG2 亚类，对凝血因子 Ⅷ 的抗体主要是 IgG4 亚类，大部分抗 Rh 抗体属于 IgG1 和 IgG3。还不知道为什么有这样的限制。

IgG 具有抗体活性位于可变区，或与颗粒抗原（细菌、红细胞）产生凝集反应，或与可溶性抗原产生沉淀反应，还有补体结合（位于 Cγ2 区），调理作用，皮肤致敏，穿过胎盘，增强吞噬作用，帮助中和毒素等生理功能。

IgG 分子有 γ_2k_2 和 $\gamma_2\lambda_2$ 二型以及四个亚类已如前述。这些都是同一种动物（人类也是动物之一）所具有的抗原专一性，或称为同种型（Isotypes）。人类在IgG 的分子遗传

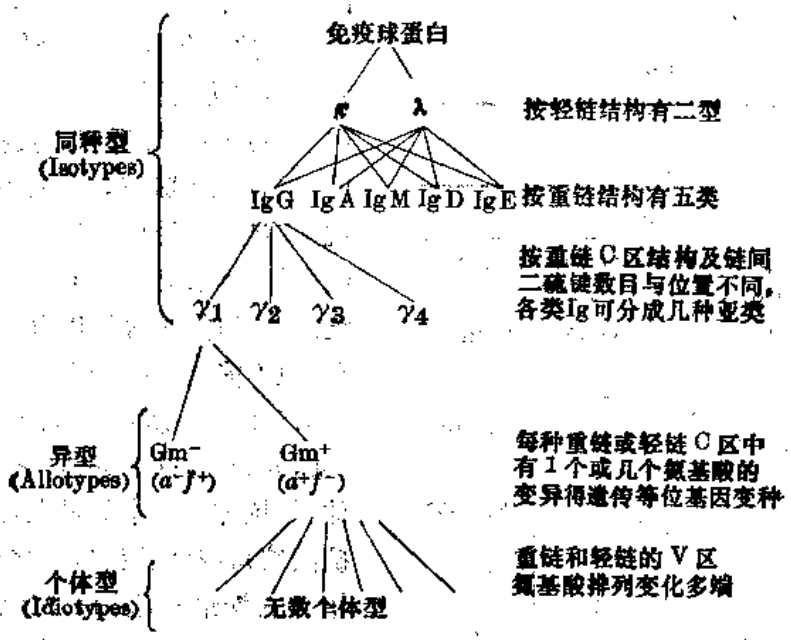


图 3-39 人类免疫球蛋白的分型系统示意图

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

型还包括二个系统：一是轻链有关的 InV 系统，或 OZ 等系统，二是与 γ 链有关的 Gm 系统，把 IgG 进一步又分成同种异型 (allotypes)。κ 链恒定区有 InV 异型标记，位于 κ 链的 191 位和 153 位，分三种异型(表3-38)。λ 链恒定区比 κ 链有更多的变种异型 (表 3-39)。γ 链恒定区的 Gm 系统至少有 23 种异型 Gm 因子，编号为 Gm1，Gm2…Gm23(表 3-40)。再者，人类每一个体都能产生自己特有的抗体分子，这是由每个个体合成 Ig 的细胞内有遗传差别的个体型 (idiotypes)所决定。

表 3-38 κ 链的 InV 遗传型[71]

InV	191 位氨基酸	153 位氨基酸
InV(1)	亮氨酸	缬氨酸
InV(1,2)	亮氨酸	丙氨酸
InV(3)	缬氨酸	丙氨酸

表3-39 λ链的遗传型[71]

基因		位置编号	氨基酸取代
OZ	+	193	赖
	−	193	精
kern	+	156	甘
	−	156	丝
MZ	+	147/174	缬/门冬酰胺
	−	147/174	丙/赖
Mcg	+	116/118/167	门冬酰胺/苏/赖
	−		丙/丝/苏

表 3-40 γ 链Gm遗传型[71]

	Gm 异型标记		
IgG 1	1,1-,2,3,4,7,8,9,17,18,19,20,22		
IgG 2	23,8,9,18		
IgG 3	5,6,10,11,12,,13,14,15,16,19,21		
IgG 4	无		
	同等位基因 (Homoalleles)	氨基酸取代	位置
IgG 1	1 −1	门冬-谷-亮 谷-谷-甲硫	356,358
IgG 1	4 17	精 赖	214
IgG 3	5 21	苯丙 酪	436

3.8.2.2. IgA IgA单体是 7S 球蛋白，分子量约 160,000。其分泌型双聚体是 11S，分子量约 390,000。但有的文献报告有 7、10、13、15、17S 等不同聚合体。正常血清中 85～90%是 7S 单体，余为多聚体。IgA 有 2 种亚类，主要成分是 IgA1 约占血清 IgA 正常总量的 80～90%，余者为 IgA2。IgA 含糖约 7.5%（己糖 3.2%，己糖胺 2.3%，唾液酸 1.8%，岩藻糖 0.22%)。IgA 在正常血清中的含量仅次于 IgG，约占血清免疫球蛋白总量的 13%(或 5～25%)。

IgA 分泌型的特性是能穿越细胞屏障，进入外分泌液，以相当高的浓度存在于许多体液。按其含量可分成二组。第一组分泌液含有大量分泌型 IgA，其 IgG/IgA 比值比血清的低，本组包括唾液、胃液、肠液、胆汁、气管支气管分泌液、鼻分泌液、泪液、乳汁、初乳等。第二组分泌液含分泌型 IgA 甚少或无，使 IgG/IgA 的比值等于或高于血清，本组包括精液、宫颈分泌液、眼房水、玻璃状水、迷路液、汗液等。分泌型 IgA 分子中的分泌成分是由粘膜上皮细胞合成。IgA7S 单体部分是由粘膜下的浆细胞合成，被上皮细胞摄取，在此被转变为 11S 双聚体的分泌型，而被分泌出来。分泌成分能保护 IgA 分子免受胃肠道中酶的消化，因此 11SIgA 可在粪中找出，有人称它为“粪抗体”，能对肠道菌痢细菌簇产生特异性凝集反应，发挥其局部的免疫作用，同样在呼吸道，分泌液中的 IgA 也能对抗细菌和病毒的侵袭。11SIgA 能固定补体，而 7S IgA 则不能。IgA 不能激活补体的传统途径，但能激活替代途径。IgA 不能通过胎盘，也不能与组织结合。

3.8.2.3. IgM $S_{20,w}$ = 18～20S，分子量 900,000～1,000,000，它是四链单体的五聚体，是抗体分子中的最大者。盐析法(硫酸钠、硫酸铵)容易沉淀它，重金属也容易沉淀它。IgM 含糖最多，达 11.8%(己糖 5.4%，己糖胺 4.4%，唾液酸 1.3%，岩藻糖 0.7%)。用

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

巯基乙醇处理 IgM 分子可把它分裂成四链单体。用酶分解也可把 IgM 分裂成 Fab、F_c 或 $F(ab')_2$ 等片段。在电镜下，IgM 的分子中心呈环状结构，直径约 100Å，整个分子呈海星状。

一个 IgM 分子能在细胞表面同一个抗原起作用，这样就影响到抗体的分子构型，它使重链上的 $C\mu2$ 位置暴露出来，使与补体结合，激活补体。这些活化作用包括血清补体的 9 种成分，从 C1q 至 C9 的连锁反应，产生许多活性物质，如组胺释放者，白细胞趋药剂，最后在细胞膜上产生微孔，而发生溶解作用（溶血或溶菌）。

IgM 的海星状构型使它具备较高的抗原结合价（5×2），因此IgM 的凝集作用最强。IgM 与抗原结合，又激活补体，使它具有最强的溶解细胞的能力。

IgM 分子是如此之大，使它只能局限在血管系统（但并不完全如此）。血液中许多抗体物质，如血型的同种凝集素、冷凝集素、许多细菌和病毒的抗体、类风湿因子等都是 IgM。因此，当患者缺少 IgM 时，可能有出现败血症的倾向。IgM 可由肠上皮细胞分泌，作用于肠道表面，成为 IgA 后的第二道防线。在肿瘤免疫中，细胞毒性抗体也属于 IgM。

3.8.2.4. IgD　由于 IgD 在正常血清中含量甚少，故对它的研究资料也没有上述 Ig 那么丰富。长期以来人们未发现 IgD 的抗体活性，因它也具有 Ig 的四链基本结构而归列为 Ig 之一。它既不能激活补体，不能与组织结合，又不能通过胎盘，对它的活性功能知之甚少。近来已查明了一些 IgD 的抗体活性，例如在某些对青霉素敏感病人血清中找到的对青霉素抗原致敏血球的凝集抗体、抗牛血清白蛋白抗体、糖尿病患者的抗胰岛素抗体、抗白喉毒素抗体，以及某些自身免疫性疾病（如全身性红斑狼疮）的抗细胞核抗体等都属于 IgD。在妊娠后期，孕妇血中 IgD 明显增多，其意义尚不明了。体内大部分 B 淋巴细胞膜上都有 IgD，这种膜 IgD 可能是 B 淋巴细胞的产物，起着淋巴细胞表面抗原受体的作用[72]。

3.8.2.5. IgE　这是血清中含量最微，发现最迟的一种免疫球蛋白。正因为它在正常血清中的浓度很微，对它的研究受到了限制，尽管在非洲人它的含量要高得多。

IgE 不能通过胎盘，也不能固定补体，但能激活补体替代途径并有组织结合活性，它对皮肤、白细胞和其它细胞有高度亲和力，它的尾片 F_c 较长，分子较大，能够在毛细管和组织中结合在肥大细胞的膜上。当它同变态反应素或过敏原（allergen）结合时，促使肥大细胞释放组胺、5-羟色胺、缓激肽等[73]，导致所谓速发型变态反应，即局部的立即过敏反应，引起皮肤的红肿、平滑肌收缩，或血管通透性增高。过去称为反应素（reagins）就是皮肤致敏的抗体，属 IgE 之类。

过敏性疾病（哮喘、过敏性鼻炎、过敏性湿疹）的患者血清中含有高浓度的 IgE。IgE 参与变态反应，造成机体免疫性损伤，引起变态反应性疾病，这是 IgE 对机体不利的一面。另一方面，它在体内也具有一定的生理功能。IgE 有驱除肠寄生虫的作用，或联合 IgA 在呼吸道增强粘膜抗感染能力。

现将免疫球蛋白的理化和生物学特性大致归纳于表 3-41。

3.8.3. 免疫球蛋白的正常代谢及其血浆含量的生理变化

3.8.3.1. 免疫球蛋白的合成　免疫球蛋白的合成是在淋巴样细胞中进行的，主要是浆细胞，但也由一些淋巴细胞合成。这些细胞大多分布在网状内皮系统，如骨髓、脾脏、淋巴组织，以及各种粘膜下层等处。Ig 在结构上几乎是难以置信地不均一，即每种特异性抗体与所有其它抗体互不相同。一个细胞只能生产一类 Ig，甚至只生产一种特定亚类的 Ig。因此正常血清中的免疫球蛋白是由多种

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 3-41 Ig 的理化和生物学特性[64,66,69,74,75]

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
沉降系数($S_{20,w}$)	7S	7S、11S	19S	7S	8S
分子量	150,000	160,000 390,000	900,000	180,000	188,000 或 200,000
四链单体数	1	1 或 2,3	5	1	1
抗原结合价数	2	2	5(或 10)	?	2
已知亚类数	4	2	2		
电泳泳动区	γ_2～α_2	γ_1～β_1	γ_1～β_1	γ_1～β_2	γ_1～β_2
含糖量(%)	2～3	5～10	10～12	10～12	10～12
正常血清含量(mg/ml)	8～16	0.8～4.5	0.4～2.8	0.003～0.40	0.00001～0.00005
占 Ig 总量的%	70～80%	5～25%	5～10%	0.2～1%	0.002%
每天合成量(mg/kg)	33	24	6.7	0.4	0.02～0.002
分解代谢率(%)	6.7%	25%	18%	37%	71%
每天利用率%	3%	12%	14%	28%	-
血清半衰期(天)	23	6	5	2.8	2.3
管内分布率%	45%	42%	80%	75%	51%
生产开始时间	生后三个月	生后 4～6 月	胎生期	较晚	较晚
生产顺序	2	3	1	4	5
血清含量达正常成人的年龄	5 岁	4～12 岁	6 月～1 岁	-	-
新生儿抗体来源	自母体越胎盘而来	自母体初乳而来	自身合成	-	-
通过胎盘	+	-	-	-	-
抗体活性	+	+	+	-	+
补体结合 传统途径	+	-	++	-	-
补体结合 替代途径	-	+	-	-	+(?)
结合于单核细胞	1.3^+; 2.4^-	-	-	-	(?)
结合于肥大细胞	-	-	-	-	+
与葡萄球菌 A 蛋白的反应性	+	-	-	-	-
调理作用	±	-	++	-	-

细胞株的浆细胞合成的。各类 Ig 是在不同部位的浆细胞中合成。合成 IgG 的浆细胞主要分布在脾脏、骨髓，以及扁桃体、皮下淋巴结等。合成 IgA 的浆细胞主要分布在消化道和呼吸道的粘膜下层的淋巴组织。

3.8.3.2. 免疫球蛋白的分解代谢 各种 Ig 可被网状内皮系统清除出血循环，可是在这里并不代表蛋白本身的破坏场所。肝脏和肾脏对这些蛋白的降解起重要的作用。

IgG 的合成率高（20～40 毫克/公斤/天），半衰期长（约 23 天），因而它的周转率相当慢，每天只占总量的 3～7%。相反，IgA 和 IgM 的合成率较低(顺次为 2.7～55 和3.2～16.9毫克/公斤/天)，其半衰期只有 5～6 天，它俩的周转率要比 IgG 快得多。IgD 和 IgE 的合成率甚微，半衰期更短，约 2～3 天，故周转更快。

用荧光抗体法对 γ、α、μ 链加以检测，检查周围血中淋巴细胞的膜表面携带 Ig 的百分率，有 25～90%的细胞表面结合 IgM，有 50%以下的细胞带有 IgG，有 10%以下的带有 IgA。但在有核糖体结合 Ig 的淋巴样细胞的组织中数量很少，两者形成鲜明的对照。例如在扁桃体，约7,000个细胞中只有一个含有 IgG，67,000 个细胞中只有一个含有IgA；19 万个之中只有一个含有 IgM[77]。

体内 IgG 的正常合成率约为 IgA 的2倍，为 IgM 的 5 倍。

3.8.3.3. 血清 Ig 含量的生理变化 人类在胎儿期就开始合成免疫球蛋白，但在胎龄 20 周开始合成时仅以 IgM 为限。其它 Ig 的合成要在出生以后逐渐发展起来。新生

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

儿在出生时血清中含有正常水平的 IgG，这是由于母体的 IgG 通过胎盘，进入胎儿血循环而得。来自母体的 IgG 在新生儿体内逐渐降解，新生儿自身合成能力尚不足以抵偿，致使婴儿的血浆 IgG 水平在出生后的 4 个月前后(2～6 个月)出现一个低潮，以后婴儿的合成能力渐渐增强，使血浆水平逐渐回升，到 5～8 岁才达到成人水平。

IgM 虽然在胎龄5～6个月已开始由胎儿自己合成，但合成量不足。出生后血清 IgM 开始上升，男性在 1 岁达到成人水平，女孩约在 2 岁达到。有趣的是幼儿期血清 IgM 水平男高于女，到 7～8 岁时，当血清 IgG 达到成人水平之际，血清 IgM 出现女高于男的明显差别(图 3-40)。

IgA 的产生增长很慢，儿童到 12 岁或青春期血清 IgA 才达到成人水平。

正常人的血清 Ig 含量按各个实验室有差异，主要是因为各实验室所用的 Ig 标准缺乏一致性之故。此外，个体之间的差异较大，也是原因之一。近来，世界卫生组织建议使用国际标准制品，以资统一。表 3-42 列举几个有代表性的正常血清 Ig 含量对照结果（表 3-42)。

3.8.3.4. 免疫球蛋白在体内的分布[70,80]

存在于正常血清中的三种主要免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)共占 99%左右，只有不足 1%是 IgD 和 IgE。血清和不少体液也都以 IgG 占优势，但在初乳、唾液和泪液则不然。有人按 IgG/IgA 比值的高低把体液分成四组。第 I 组就是上述的初乳、唾液、泪液三种分泌液，以 IgA 为主，IgG 几乎等于零。第II

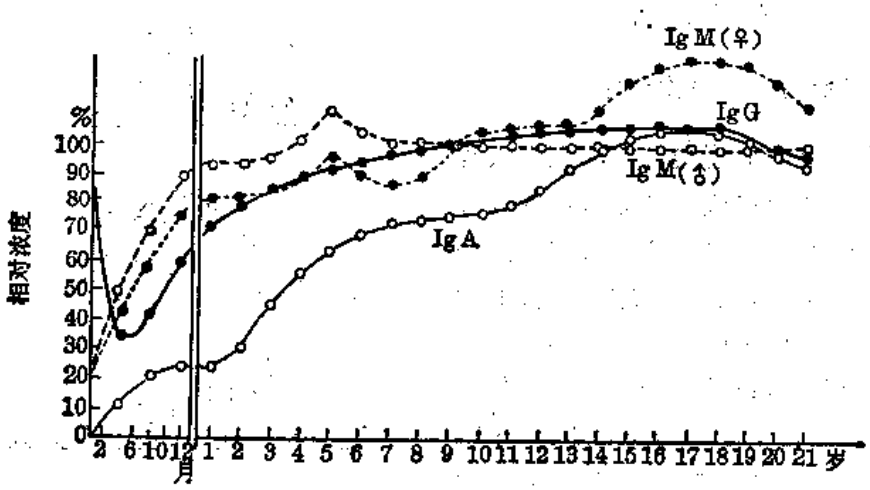


图 3-40 出生后血清免疫球蛋白浓度按年龄演变图

表 3-42 各家报告正常成人血清 Ig 含量比较表

报告者	书刊发表年月	IgG 毫克/100 毫升	IgA 毫克/100 毫升	IgM 毫克/100 毫升	IgD 毫克/100毫升	IgE 微克/100毫升
Hobart, MJ [68]	1976	800～1,600	150～400	60～200	–	–
Roitt, IM [69]	1977	800～1,600	140～400	50～200	0～40	1.7～45
Schulze Heremans[70]	1966	900～1,500	110～180	39～117 平均(75)	0.3～30	–
Allansmith[73]	1968	710～1,540	60～490(170)	♂37～204(90) ♀42～261(104)	–	–
Adinolfi, M[74]	1976	1,158±305	200±61	99±27	0.3～40	24.8
Macris, NT[75]	1976	700～1,600	80～450	60～280	0.3～40	1～50
Curtius, H Ch[78]	1974	800～1,800	90～450	60～280	0.3～40	30
Todd-Sanford[79]	1974	800～1,600	50～250	40～120	0.5～30	10～40

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 3-43 各种分泌液中 Ig 的含量分组表[70,80]

分 组	分 泌 液	IgG 毫克/100 毫升	IgA 毫克/100 毫升	IgG/IgA 比值
第 I 组	初 乳	0	151	<1
	唾 液	0	28	<1
	泪 液	0	7	<1
第 II 组	胆 汁	143	53	2.7
	肠 液	153	74	2.07
第 III 组	前列腺分泌液	157	26	6.04
	阴道分泌液	37	6.3	5.9
	脑 脊 液	7.9	1.6	5.0
第 IV 组	羊 水	21	1.6	13.1
对 照 者	血 清	1335	178	7.5

组 IgG 占主要比例，但 IgG/IgA 比值低于血清，如胆汁、肠液。第III 组包括前列腺液和阴道分泌液，其比例略与血清相同。第 IV 组比值高于血清，如羊水(表 3-43)。

3.8.4. 免疫球蛋白的疾病生化学

临床上常规使用的血清蛋白电泳在很大程度上重点观察γ球蛋白或免疫球蛋白的病理变化。正常人的血清蛋白电泳图谱中γ区呈一平坦而底宽的小峰，表示γ球蛋白很不均一，其组成的免疫球蛋白是由多株细胞簇(polyclones)所合成，以适应千变万化的外界抗原的侵袭，发挥它免疫防御的功能，防止感染的发生，或抵抗感染所造成的损害，使机体恢复健康。病理现象发生后，从免疫球蛋白的生化变化来看，大致可分为免疫球蛋白减低或缺乏，即低免疫球蛋白血症或无免疫球蛋白血症，以及免疫球蛋白的增高，即高免疫球蛋白血症。后者还可进一步分为多株丙球病(polyclonal gammopathy)和单株丙球病(monoclonal gammopathy)（图 3-41,42)。现分述之。

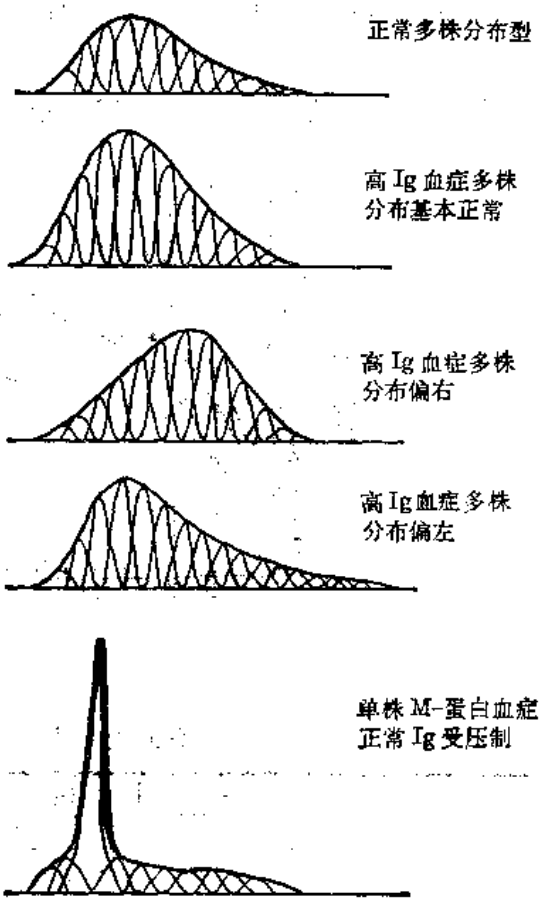


图 3-41 γ区多株图型和单株图型

3.8.4.1. 无丙球血症和低丙球血症[78,77,79] 也可称为无Ig血症或低Ig血症，患者不能生产或生产不足适量的免疫球蛋白。临床上可分为下列几种类型：(1)生理性的，(2)先天性的，(3)原发性的，(4)继发性的。不论何种原因所导致的 Ig 不足都使病人削弱抗感染能力而并发各种炎症。

1) 生理性短暂的婴儿低丙球血症：婴儿在出生后的 1～6 个月之间有短暂的低丙球血

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

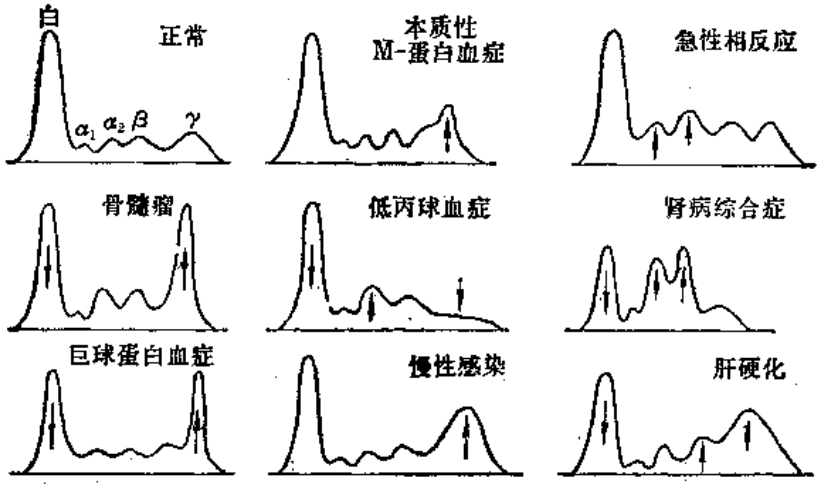


图 3-42 常见的血清蛋白电泳的病理图谱

症，一般最低值在第3～4个月时，这是正常的生理现象，因来自母体的 IgG 不断降解，婴儿本身的合成机构尚未成熟，青黄不接，使婴儿在此期间容易感染，应加注意。

2）先天性无丙球血症（又名 Bruton 氏无 γ 球蛋白血症）：其特征是不能生产循环血流中的 γ 球蛋白。血清中含量常低于 100 毫克/100 毫升，IgG、IgA、IgM 均减低，IgA 和 IgM 还不足正常量的 1%，伴有浆细胞生成的缺陷。此病仅见于男性，是由基因携带者不带病的母亲隐性遗传而得，故为伴性隐性遗传。患儿因不能产生抗体，对细菌感染反复侵犯十分敏感，易发肺炎、上呼吸道感染、中耳炎、脑膜炎等，特别在半周岁之后，此时母体通过胎盘为新生儿提供的 IgG 已消耗殆尽。可是患儿对病毒感染的敏感性基本正常。尽管先天性无丙球血症病人的 Ig 是低水平，却对麻疹病毒和若干其它病毒有免疫力，但产生抗细菌抗体的量远远不足以对细菌侵入提供合适的保护，因而对某些细菌和霉菌，尤其是那些化脓菌、念珠菌等的感染有高度易感性。另有一种瑞士型先天性无丙球血症，伴有淋巴细胞减少，系常染色体隐性遗传，胸腺极小，发育不全。出生后早月就发病，易感染，常在 2 岁前死亡。

3）特发性低丙球血症：原因不明，有些病例证实系常染色体隐性遗传，男女性别不限。患者多数是儿童，也有成人。他们原先对细菌感染的感受性是正常的。以后血清中Ig浓度减低而反复感染，血清 γ 球蛋白含量通常在 100～200 毫克/100 毫升，不如先天性型那么低。他们除对细菌感染的易感性增加外，常有象口炎性腹泻的症群出现。

4）继发性低丙球血症：有许多获得性疾病可引起 γ 球蛋白生产不足或丢失过多。

继发于生产不足的有网状内皮系统疾病的晚期，至少部分病例有此现象，如淋巴肉瘤、网状细胞肉瘤、慢性淋巴性白血病、何杰金氏病等。对恶性肿瘤的化疗或放射治疗也可抑制 Ig 的生产。低 γ 球蛋白血症也可见于严重营养不良，吸收不良综合症，尤其是儿童的乳糜泻。

继发于内分泌系统的低丙球血症有柯兴症群、甲状腺毒症，或肾上腺皮质类固醇激素治疗后。

继发于 Ig 丢失过多的疾病有肾病综合征、尿毒症、失蛋白性肠道病、剥脱性皮炎、大面积烧伤等。

3.8.4.2. 异常丙球血症[70,73,77,79,81,82] 异常丙球血症（Dysgammaglobulinemias）是一组免疫缺陷病，其特点是各有一种或二种 Ig 的合成减低，缺少对抗体的反应性，或其量虽正常，却有功能缺陷，缺少抗体功能，致使病人易反复感染。世界卫生组织（WHO）称此

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 3-44 异常丙球血症的分类命名和发病率

Janeway 命名法 1966	Hobbs 命名法 1968	IgG	IgA	IgM	Hobbs 研究 11,000 例中所得病例数	Kawai 从 200 例免疫电泳中选出的病例数
第 II 型	I 型	正常	↓	↓	6	8
第 I 型	II 型	↓	↓	↑正常	0	2
	III 型	↓	正常	正常	1	3
第 III 型	IV型	正常	↓	正常	24	16
	V 型	正常	正常	↓	23	11
	VI型	正常	正常	正常	3	5
	VII型	↓	↑	↓	1	1

病为“选择性免疫球蛋白缺乏症”。各家研究者给予异常丙球血症以不同的命名。其中主要有 1966年的 Janeway 命名法，把异常丙球血症分为 3 型，1968 年 Hobbs 命名法分为7型，两者对比和各型的发病率参见表 3-44。

1）异常丙球血症 I 型(Janeway 命名法的 II 型)：此病的 IgA 和 IgM 完全缺乏，而IgG 量正常，故纸电泳上不能发现，须用免疫球蛋白单价特异性抗血清作免疫化学定量法诊断之。此病对感染的易感性明显增加，特别是气管、支气管、中耳、鼻咽部等，但对结核、病毒感染的易感性不增加。患者发展成支气管扩张症，也有吸收不良症，失蛋白肠病。与大多数低丙球蛋白血症一样，有粒细胞减少的倾向。这些病人对许多抗原没有抗体应答，显然他们的 IgG 是无活性的。淋巴结的活检显示组织学上正常，和正常含量的浆细胞。

2）异常丙球血症II型(Janeway 命名法的I型)：特点是血中 IgG 和 IgA 不足，而 IgM 常增高或正常。纸电泳也不能发现此病，因为 IgM 增高掩盖了 IgA 和 IgG 的减低。最好的诊断方法是三种主要 Ig 的分别定量。此病大多数患者是儿童。儿童不能生长，最早的临床表现是呼吸道反复感染，发展成支气管扩张症，以及窦炎、中耳炎、颈部脓肿、扁桃腺肿大、淋巴结从颈部普及到全身淋巴腺病。以后有肝脾肿大，偶然有溶血性贫血。血清 γ 球蛋白总量范围常在 450～650 毫克/100 毫升，其中 90%以上是 IgM，IgG 常少于 50 毫克/100 毫升。IgM 的抗体效价特别高，例如同种血凝素抗 A 达 1/256，抗 B 1/128，溶血性 Forssman 抗体达 1/512，抗 O 沙门伤寒菌效价达 1/1000。

3）异常丙球血症 III、IV、V 型都有一种 Ig 单独不足或有缺陷。III型缺IgG，IV 型缺IgA，V 型缺 IgM。其中异常丙球血症 IV 型具有特殊的临床表现，患者除对细菌感染有高度易感性外，还有毛细管扩张性运动失调。此病通常在 1～3 岁时起病，球结膜毛细管扩张，延伸到耳廓等处，反复的支气管感染发展到支气管扩张，进行性的运动失调发展到手足舞蹈症，死于十几岁或青少年时期。Ig 总量正常，IgA 缺乏或减少，IgG 和 IgM 正常。

3.8.4.3. 高丙球血症 高丙球血症 (Hypergammaglobulinemias) 又称高Ig血症 (Hyperimmunoglobulinemias)或丙球病(Gammopathy)。用电泳分析血清蛋白的 γ 区图谱有二种形式，一种是狭带尖峰，另一种是宽带呈扩散的圆顶峰，弓状隆起或锯齿状小丘。γ 球蛋白主要位于 γ 区，或可伸延到 β-γ 区。γ 球蛋白是由浆细胞和淋巴细胞合成。一簇细胞是由单一细胞重复分裂而成一簇，对一种抗原刺激起免疫反应，只合成一种抗体，因此这一抗体是由一种均一的蛋白质组成。这种免疫球蛋白称为单株 Ig。正常人以及许多慢性疾病患者的血清中有那么多的抗体分子(高度不均一性)就是由那么多的细胞簇生产的产物，故称为多株 Ig。因此丙球病可分为单株(monoclonal) 和多株 (polyclonal) 二大类。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

1）单株丙球病：在电泳上单株蛋白呈狭带尖峰，称为 M-蛋白或 M-成分。事有凑巧，字母M既可代表骨髓瘤(Myeloma)，又可代表巨球蛋白血症(Macroglobulinemia)，而且又是恶病质(Malignancy)和单株二字的第一字母相同。

M-蛋白可以是一个 Ig 的完整分子，也可以是分子的片段。故可把 M-蛋白按表 3-45 分类。

表 3-45 M-蛋白的分类

I. 重链和轻链组成的 M-蛋白
1. IgG 型 M-蛋白
2. IgA 型 M-蛋白
3. IgM 型 M-蛋白(19S)
4. IgD 型 M-蛋白
5. IgE 型 M-蛋白
6. 7S IgM 型 M-蛋白
7. 半分子 IgG 型 M-蛋白(1H 链 + 1L 链)
II. Ig 片段组成的 M-蛋白
1. γ 型 M-蛋白
2. α 型 M-蛋白
3. μ 型 M-蛋白
4. 本周蛋白

有以上许多种类的 M-蛋白，据此就有以下不同的单株丙球病，见表 3-46。

表 3-46 按M-蛋白为代表作单株丙球病分类

I. 多发性骨髓瘤：
1. IgG 型
2. IgA 型
3. 本周蛋白型
4. IgD 型
5. IgM 型
6. IgE 型
7. 混合型
8. 非典型
II. 原发性巨球蛋白血症
III. 本质性 M-蛋白血症
1. IgG 型
2. IgA 型
3. IgM 型
4. IgD 型
5. 本周蛋白型
IV. 7SIgM 病(Solomon-Kunkel 病)
V. 半分子 IgG 型浆细胞瘤
VI. 重链病：γ-重链病 α-重链病 μ-重链病
VII. 淀粉样变性
VIII. 慢性冷血凝素综合征
IX. 自身免疫病

（1）多发性骨髓瘤[70,73]：此病就是浆细胞的肿瘤性增生，使骨骼多处发生进行性破坏。由于浆细胞具有合成 Ig 的能力，故在血清或其它体液中发现由肿瘤性浆细胞释出的病理性 Ig或M-蛋白。有时 M-蛋白可由尿排泄。

临床表现的特征是有骨骼疼痛、软组织瘤广泛散布、病理性骨折和贫血等。

多发性骨髓瘤的诊断标准近年来有所改变，主要是因为分析技术的明显进步。早年的实验诊断单靠组织病理学检查，随后，主要靠血液细胞学的骨髓检查。以后血或尿中发现有 M-蛋白成为诊断骨髓瘤的主要特色之一。可是现在由于生化和免疫分析的显著改进，单从 M-蛋白血症本身作骨髓瘤的诊断不能肯定，必须强调要有浆细胞增生所造成的骨质破坏，用放射学方法证实之。下列证据也可有力地提示骨髓瘤的诊断：①骨髓涂片中不典型浆细胞达 20% 以上，②醋纤薄膜电泳图谱上呈波浪形密集的 M-蛋白区带，可出现在不同的位置，最常见于 γ 区，但也可能在 β 区，③血清的相对粘度增高到大于 3.0。此外，血沉率增快，可达 100mm/时以上，虽非特异性试验，但有一定的参考价值。

按骨髓瘤中 M-蛋白的免疫性不同，可分为 IgG 型，约占 60%，IgA 型约 20%，本周蛋白型（即血清中不含 M-蛋白而有本周蛋白尿者）约 10%。IgD 型和 IgE 型都是较罕见的。约有 1% 病例既无血清 M-蛋白，又无本周蛋白尿，其诊断依据是有溶骨性骨变和骨髓中有异常浆细胞增生。还有几例 IgM 型 M-蛋白血症伴有浆细胞增生和骨质破坏，称为 IgM 型骨髓瘤。

（2）原发性巨球蛋白血症[70,72,73]：又名 Waldenström's 巨球蛋白血症，是由淋巴样组织恶性增生所致，其特征是淋巴细胞异常增生产生大量单株 IgM，即 γ-巨球蛋白。淋

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

巴组织增生得淋巴腺病 (Lymphadenopathy)，淋巴结肿大，肝脾肿大，骨髓中淋巴细胞浸润，周围血淋巴细胞增多，伴有贫血。

IgM是M-蛋白中胶体粘度最高者，最易产生血栓，导致出血素质，引起鼻腔、口腔粘膜出血，皮肤紫癜，视网膜充血，影响视力。高粘度综合征涉及中枢神经系统，引起麻痹和神志昏迷；累及心肺则使心脏失代偿和肾脏损害。

患者发病缓慢，全身虚弱无力，体重减轻，消瘦。此病与多发性骨髓瘤的主要区别点是没有骨质破坏，存活时期也比骨髓瘤较长。

实验室除了适当的血液学检查，包括骨髓检查外，血清蛋白电泳，免疫电泳，放射免疫扩散都为准确诊断所必需。其它试验还有血沉率增快、血尿酸增高、类风湿因子阳性、冷球蛋白阳性。当病人受冷时，冷球蛋白在血管内沉淀，可引起 Raynaud 症候。

此外有继发性巨球蛋白血症，可继发于肿瘤病(子宫癌、支气管癌、淋巴瘤、骨髓瘤等)，血液病(白血病、何杰金氏病)，结缔组织病(SLE、风湿样关节炎、结节性动脉外膜炎)，慢性病(慢性肝炎、肝硬化、淀粉样变性、肾病综合征、黑热病等)。

(3) 重链病[70]：本病系单种重链或它的片段因合成过剩而出现于血清及/或尿中。目前在临床上可遇到的有 γ-重链病，α-重链病和 μ 重链病三种。

游离重链出现的机制：在产生 Ig 的细胞中有二种多聚核糖体(polysomes)，一种大的多聚核糖体生产重链，一种小的生产轻链。二种肽链是在各自的基因控制下合成。由小多聚核糖体生产的轻链被大的多聚核糖体摄取，在这里轻链和重链互相结合，产生完整的 Ig 分子，然后被释放到糖面内质网。H链的 F_c 段是在 H-多聚核糖体中自由地合成，而 F_d 段只是在相应的 L 链存在下合成。因此在产生 Ig 的细胞中有完整的 Ig 分子和小量游离 L 链。在正常情况下二种 H、L 链的产生是在平衡状态。虽然有小量游离 L 链在细胞中可以不排出来，可是细胞的退化和破坏可使游离 L 链排出细胞外。这可以解释正常尿中可检出微量 L 链(热溶试验阴性，要敏感的特异免疫反应才能检出)。假定在异常细胞中 H、L 链二者的合成不是同步的，就会有 H、L 链之间的结合不足，使游离 H 链出现于血清和尿中。

① γ-重链病：1964 年 Franklin 首次报道此病。临床上患者在 40 岁以上。主要症状包括全身淋巴腺病，肝脾肿大，有全血球减低症，骨髓和淋巴结中有淋巴-浆细胞增生。γ 型M-蛋白在电泳上相当宽，常泳在 β_2 区。用免疫学和理化法证明它十分象是 γ 链的 F_c 段。尿中也发现同样的 M-蛋白。

② α-重链病：1969 年 Seligman 首次报道。此病见于叙利亚的妇女，患有腹部淋巴瘤和严重吸收不良症。小肠被淋巴细胞和浆细胞广泛浸润。骨髓系统未破坏，但含有由浆细胞和大淋巴组成的异常细胞聚集。相应的 L 链未在体液或在异常细胞中发现。α 型M-蛋白与 α 链具有共同的抗原性，不含有 L 链。它常泳动在 β 区，存在于血清和尿中。它有大量糖类，十分象是 α 链的 F_c 段。

③ μ-重链病：1973 年 Ballard 首次报道。患者男，59 岁，有下列主要临床和实验特点：骨痛，淋巴增生，淀粉样变性，有本周蛋白尿，骨髓有显著的浆细胞和淋巴浸润。它与其它重链病很不一样，μ 重链片段和本周蛋白二者在同一病中检得。血清蛋白电泳未发现M- 成分，但免疫电泳显示有一异常的 IgM 的重链片段。尿中不含 μ 链片段，但有 k 型本周蛋白。

(4) 本质性 M-蛋白血症(EssentialM-proteinemias，日文称为本态性M-蛋白血症)：本组疾病包括所有除多发性骨髓瘤、原发性巨球蛋白血症、重链病以外的M-蛋白血症。伴有本质性M-蛋白血症的疾病可分为三组(表 3-47)。

以上这些本质性 M-蛋白血症可按表 3-48

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 3-47 伴有本质性 M-蛋白血症的疾病分组及其病例数

第一组：有原发性网状组织异常的疾病：	共 10 例
• 淋巴增生病(网状肉瘤，何杰金氏病)	6
• 骨髓增生病(骨髓性白血病，骨髓纤维变性)	3
• 免疫缺陷病(Gitlin 综合症)	1
第二组：伴有多株高 Ig 血症的疾病（本组最多见，约占 60%）	共 71 例
• 癌症(胃、食道、直肠等)	25
• 自身免疫病(风湿样关节炎、慢性甲状腺炎等)	13
• 呼吸道感染(结核症、肺坏疽等)	13
• 肝胆疾病(肝硬化、肝炎等)	12
• 肾病（慢性肾炎、慢性肾盂肾炎等）	5
• 全身淀粉样变性	2
• Weil 病	1
第三组：与网状异常无关的疾病：	共 34 例
• 心血管疾病(高血压、卒中、心肌梗死等)	20
• 糖尿病	5
• 消化道疾病(消化道溃疡、胃炎)	4
• 血液病(缺铁、血小板减少症)	2
• 声带息肉	1
• 前列腺肥大	1
• 软骨病	1

与多发性骨髓瘤加以鉴别。

(5) 淀粉样变性[70]：此病的名称是由 Virchow 首次提出，Osserman 等强调指出在淀粉样变性(Amyloidosis)中常伴有本周蛋白尿症，他们认为淀粉样变性应归属于浆细胞恶病质一类疾病。

淀粉样蛋白的理化性质：淀粉样蛋白(Amyloid)主要是由蛋白质和多糖组成的复合物。在光学显微镜下，淀粉样蛋白是无定形的嗜酸性物质，它广泛地沉积在实质器官或结缔组织的间隙中形成淀粉样变性病变。在电镜下，淀粉样蛋白沉淀呈特殊的纤维状。淀粉样蛋白用刚果红、碘、甲基紫、龙胆紫等染色呈特殊的异染性。当刚果红注入患有肝脏淀粉样变性病人时，它的排泄明显减低。包括在淀粉样蛋白的多糖中各种糖醛酸是分子中的重要成分，也是异染性的重要因素。淀粉样蛋白约含有42%蛋白成分，包括补体和Ig、脂蛋白、纤维蛋白元等各种血浆蛋白成分。

淀粉样变性的发病原因：按临床和病理学可分为四组：①继发性淀粉样变性常与慢性炎症或坏死性病变同时存在，如结核症、骨髓炎、麻风、风湿样关节炎、何杰金氏病、癌症等；②原发性淀粉样变性，主要累及心、舌、胃肠道、神经组织、关节、皮肤等；③多发性骨髓瘤中约有5～10%病例伴有淀粉样变性；④局部淀粉样变性或淀粉样肿瘤见于肺、舌、咽喉、甲状腺等。

表 3-48 多发性骨髓瘤和本质性 M-蛋白血症鉴别表

	多发性骨髓瘤	本质性 M-蛋白血症
发病年龄	都在 40 岁以上	任何年龄
贫血	有	无(除非另有致贫血原因)
骨髓片中浆细胞	大于 10%，有不成熟的	小于 10%，只有成熟的
电镜下	糙面内质网囊性涨大	—
组织化学	酯酶、酸性磷酸酶增高	—
血清总蛋白浓度	大于 9.0 克/100 毫升	小于 9.0 克%(少数大于 9.0%)
血清白蛋白浓度	较低	较正常
血清M-蛋白浓度	大于 2.0 克%(80%以上病例)	小于 2.0 克%
醋纤薄膜电泳	M-蛋白呈波浪状	—
血清粘度	大于 3.0	很少超过 2.5
血清正常 Ig	减低	不减低
本周蛋白尿	可能性大	偶有

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

研究了40例不同型的淀粉样变性，其中37例有本周蛋白，约占93%(表3-49)。

(6) 单株丙球病的临床病理生理：

① 免疫功能缺乏：单株免疫球蛋白异常增生，正常Ig的产生受到抑制，缺乏免疫功能，抗体活性不足，使病人经常容易感染，是病人致命的原因之一。

② 出血倾向：单株丙球病常伴有出血倾向，这可能是由于异常的Ig与血小板或V、VII、VIII、凝血酶元、纤维蛋白元等凝血因子相互作用而形成复合体，而影响它们的功能。

③ 骨痛：单株丙球病伴有骨质破坏者有骨痛症状。骨髓瘤细胞在骨髓腔内无限增生，影响骨皮质血流供应，引起弥漫性骨质疏松或骨质破坏，并可发生病理性骨折。

④ 肾功能损害：Ig及本周蛋白在肾小管内形成管型，损害肾小管功能，或肾组织受浆细胞浸润损害肾实质。

⑤ 各型单株丙球病的发生率以IgG型为最多，IgA次之，详见表3-50。

表3-49 在淀粉样变性中本周蛋白的检出率

组别	疾病分类	例数	血清中M-蛋白			本周蛋白			本周蛋白的检出率
			IgG	IgA	IgM	κ	λ	?	
I	结合骨髓瘤有骨质破坏	14	5	2	0	9	5	0	14/14
II	原发性，无肾病综合征	11	0	1	0	5	4	2	11/11
III	原发性，伴肾病综合征	11	2	0	1	1	5	4	10/11
IV	继发性	4	0	1	0	1	0	1	2/4

表3-50 各型M-蛋白血症的发病率

			例数	频率(%)	轻链(κ:λ)	本周蛋白阳性者
多发性骨髓瘤	IgG型		26	14.6	13:10	5/21(23.8%)
	IgA型		11	6.2	4:6	3/8(37.5%)
	IgD型		3	1.7	0:3	3/3(100%)
	本周蛋白型		6	3.4	0:5	6/6(100%)
	不典型者		1	0.6		0/1
原发性巨球蛋白血症			4	2.2	3:1	2/3(66.7%)
冷凝集素症			1	0.6	0:1	
	IgG型		83	46.6	42:33	4/18(22%)
	IgA型		21	11.8	13:7	0/6
	IgM型		9	5.0	3:3	0/2
	混合型	IgG+IgA	1	0.6	0:1	
		IgD+本周型	1	0.6	0:1	
未确定者	IgG型		10	5.6	2:6	0/2
	IgM型		1	0.6		
总计			178	100	80:77	23/70(33%)

2) 多株丙球病：临床上多株丙球病最多见，多继发于各种感染，尤其是慢性感染、慢性肝实质病、胶元病、恶性肿瘤、过敏性疾病等。

多株高丙球血症的电泳图谱特性是γ区带宽而深，宽表示Ig的不均一性，可从γ慢区延伸到α_2区；深表示浓度增高。表3-51列举许多疾病可伴有多株高Ig血症。可是尚未完全明了在这些病例中Ig是怎样升高的。关于Ig，特别是IgG，它们的血清浓度和分解

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 3-51 多株丙球病分类[78]

I. 感染:	• 急性和慢性感染 • 慢性骨髓炎 • 疟疾 • 化脓性和亚急性感染 • 结核病 • 黑热病 • 支气管扩张症 • 麻风病 • 弓浆虫病 • 慢性肾盂肾炎 • 结节病(Sarcoidosis)
II. 肝实质病:	• 亚急性或慢性肝炎 • 萎缩性肝硬化 • 狼疮样肝炎 • 坏死后肝硬化
III. 胶 元 病:	• 风湿样关节炎 • 结节性多动脉炎 • 硬皮病 • 全身性红斑狼疮 • Sjögren's 综合征 • 皮肌炎
IV. 恶性肿瘤:	• 急性单核细胞和粒细胞性白血病 • 何杰金病 • 恶性淋巴瘤 • 癌肿
V. 过敏性疾病等:	• 变态反应 • 甲状腺机能减退症 • 血小板减少性紫癜 • 过敏性或高免疫性反应 • 极度饥饿 • 非血小板减少性紫癜 • 获得性溶血性贫血 • 断奶时营养障碍

率之间有比例关系。换言之，若血清 IgG 增高，其分解代谢也增加，这样它的血清浓度可不升高，除非它的合成率超过它的周转率。

(1) 感染：当病原体侵入人体组织内时，引起机体反应发生下列二种方式。微生物感染引起或多或少的组织破坏，对此出现非特异性的急性期应答。随后对抗原性病原体产生免疫抗体(即 Ig)作为免疫应答。在急性期应答的血浆蛋白包括 α_1 抗胰蛋白酶、α_2巨球蛋白、结合珠蛋白、铜蓝蛋白等的升高，血清 Ig 不升高。感染后 2～3 周，对病原体逐渐产生特异性抗体，使血清 Ig 水平升高。当疾病延长到晚期，γ球蛋白明显增高。

最常有高γ血症的传染病有黑热病、疟疾、锥体虫病等。其中黑热病的γ-球蛋白增高最明显。血清 IgG 的水平可比正常增高 2～5 倍，IgM 比正常增高 1～2 倍。病原体寄生在细胞增殖，使血中抗体难以攻击它。当寄生虫被根治后，升高值还可维持多年。其它寄生虫在内脏广泛散布也有高γ血症，如旋毛虫病、囊尾蚴病、包虫病、丝虫病、血吸虫病、阿米巴病、回归热等。慢性感染的 Ig 增高，主要是 IgG，IgA 仅略有增高，而 IgM 不等，或中度、轻度增高、或毫不增高。

在亚急性细菌性心内膜炎，常有高丙球血症，此病的病原体往往潜伏在心内膜瓣，使抗体难以深入，这样使心内膜病变得以保持长久，不易治愈。

慢性传染病只要它对产生抗体的组织（淋巴样组织)没有广泛的破坏，血清中肯定有Ig增高。

(2) 肝病：肝病是高球蛋白血症的最普通原因之一。在传染性肝炎就有某些程度的多株高 Ig 血症，在慢性活动性肝炎或狼疮样肝炎时更为显著。患者的肝脏有大量浆细胞和淋巴样浆细胞的浸润。在萎缩性肝硬化高Ig血症可达极点，IgG 和 IgA 二者显著增高，而IgM 仅略高或正常。

(3) 胶元病：在全身红斑狼疮中三种主要 Ig 均略有增高。此病的抗核抗体存在于所有三种 Ig 中。SLE 病人的血清中有本周蛋白(λ链)。不同的 SLE 病人所见的 Ig 应答图谱各有不同。风湿样关节炎约有不到一半的病人有多株高球蛋白血症。类风湿因子通常是 19SIgM，有时是 IgG 复合体。Sjögren's综合征、甲状腺炎、各种血管炎(如多动脉炎、过敏性血管炎、肉芽肿性动脉炎等)常有轻度到中度的多株高 Ig 血症，约有不到一半的皮肌炎、多发性肌炎、全身硬皮病可有 Ig 略高。

参 考 文 献

第一节 血浆蛋白

[1] Putnam, FW: The Plasma Proteins, Structure, Functions and Genetic Control, 2nd edition, Vol. I, p. 2～51, Academic Press, New York, 1975

[2] Boorman, KE, Dodd, BE & Lincoln, PJ: Blood group serology, 5th edit. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1977

[3] Weisberg, HF: Osmotic pressure of the serum proteins. Ann. Cl. Lab. Sc. 8(2): 155～164, 1978

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

[4] Orten, JM & Newhaus, OW: Human Biochemistry, 9th edit. p. 752, C.V. Mosby Comp., 1975
[5] Latner, AL: Cantarow & Trumper Clinical Biochemistry, 7th edit. p. 166~177, p. 182~207, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1975
[6] Kawai, T: Clinical Aspects of the Plasma Proteins, p. 97~148, Igaku Shoin LTD, Tokyo, 1973
[7] Rothrehild, & Waldmann: The Plasma Proteins Metabolism, p. 51~61, p. 63~86, 1970

第二节 血清白蛋白

[8] Putnam, FW: The Plasma Proteins, Structure, Functions & Genetic Control, 2nd edition, Vol. I, p. 133~172, Academic Press, New York, 1975
[9] Kawai, T: Clinical Aspects of the Plasma Proteins, p. 11~16, Igaku Shoin LTD, Tokyo, 1973
[10] Rosenoer, VM, Rothschild, MA & Oratz, M: Albumin, Structure, Functions & Uses. Pergamon Press, Oxford, 1977
[11] Curtius, HCh & Roth, M: Clinical Biochemistry, Vol. II, p. 1486, W. de G., Berlin, 1974
[12] Searcy, RL: Diagnostic Biochemistry, p. 23~32, The Blakiston Division, Mc Graw-Hill Book Comp., New York, 1969
[13] Rothschild, MA & Oratz, M: Albumin Synthesis & Degradation, In "Structure and Functions of the Plasma Proteins", Vol. II P. 79~101, edited by Allison, A.S. Plenum Press, New York, 1976
[14] Latner, AL: Cantarrow & Trumper Clinical Biochemistry, 7th edit. p. 185~189, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1975
[15] Lynch, MJ: Medical Laboratory Techniques & Clinical Pathology, 2nd edit. p. 196~198, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1969
[16] Rousseau, J: Bisalbuminemia in Pancreatitis, Clin. Chem. Acta, 71: 35~46, 1976
[17] Parving, HH, Jenson, HAE, & Westrup, M: Increased Transcapillary Escape Rate of Albumin and IgG in Essential Hypertension, Scand. J. Cl. Lab. Inv., 37(3): 223~227, 1977

第三节 α_1 抗胰蛋白酶

[18] Kawai, T: Clinical Aspects of the Plasma proteins, p. 20~21, p. 383, Igaku Shoin LTD, Tokyo, 1973
[19] Putnam, FW: The plasma proteins, Structure, Functions and Genetic Control. 2nd edit. Vol. I. p. 232~246, Vol. II. p. 334~339, Academic Press, New York, 1975
[20] Allison, AC: Structure and Functions of the Plasma Proteins, Vol. I, p. 95~98, 1974, Vol. II. p. 32, 1976, Plenum Press, New York
[21] YU Shi-Da & Jose C Gan: Effects of Progressive Desialylation on the Survival of Human Plasma α_1-Antitrypsin in rat circulation, Intern. J. Bioch. 9(2): 107~115, 1978
[22] Johnson, AM: Genetic typing of α1-Antitrypsin by immunofixation electrophoresis, Identification of subtypes of PiM. J. Lab. Clin. Med. 87(1): 152~163, 1976
[23] 血清 α_1 抗胰蛋白酶与肺气肿，医学参考资料，(2): 45, 1974
[24] 慢性气管炎病人血清胰蛋白酶抑制力调查，中华医学杂志，(12): 742, 1974
[25] 血清 α_1 抗胰蛋白酶缺乏的肝硬化，国外医学参考资料，内科分册，(2): 58~60, 1978
[26] Sun, T et al.: Alpha-1-Antitrypsin deficiency and pulmonary disease, Am. J. Clin. Path., 62(6): 725~731, 1974
[27] Bianchi, R et al.: Plasma Protein Turnover. The MacMillan Press LTD, London, p. 390, 1976
[28] 抗胰蛋白酶物质缺乏与肝硬变，国外医学参考资料，内科分册，(6): 245~246, 1974
[29] Blenkinsoppand: Alpha-1-Antitrypsin bodies in liver. J. Clin. Path., 30(1): 132~137, 1977
[30] Palmer, PZ: Alpha-1-AT Deposition in Primary Hepatic Carcinoma, Arch. Path. Lab. Med. 100(3): 232~236, 1976
[31] Gardner: Endocrine and Genetic Disease of Childhood. p. 902, W.B.Saunders Comp. New York, 1969
[32] Sveger, T: Liver Diseases in Alpha-1-Antitrypsin Deficiency, New England J. of Med. 294(24): 1316, 1976
[33] Lieberman, J: α_1-Antitrypsin Deficiency. The Med. Clin. Nor. Amer. 57(3): 691~705, 1973

第四节 铜蓝蛋白

[34] Searcy, RL: Diagnostic Biochemistry, p. 185, The Blakistion Division, McGraw-Hill Book Comp., New York, 1969
[35] Bondy, PK: Duncan's Diseases of Metabolism, 6 th edition, p. 1321~1327, W.B.Saunders Comp., Philadelphia, 1969
[36] Curtius, HCh & Roth, M: Clinical Biochemistry, Principles and Methods, Vol. II, p. 1672, W. de G., Berlin, 1974
[37] Kawai, T: Clinical Aspects of the Plasma Proteins, p. 32~35, Igaku Shoin LTD, Tokyo, 1973
[38] Lynch, MJ: Medical Laboratory Techniques & Clinical Pathology, 2nd edition, Asian edition, p. 380~383, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1969
[39] Putnam, FW: The Plasma Proteins, 2nd edition, Vol. I, p. 85~87, Vol. II, p. 52~107, Academic Press, New York, 1975
[40] Fasman, GD: Handbook of Biochemistry & Molecular Biology, 3rd edition, Vol. III, p. 506, cRC Press, Cleveland, Ohio, 1976
[41] Thorn, GW: In "Harrison's Principles of Interne Medicine", 8th edition, p. 661~664, A Blakiston Division, McGraw-Hill Book

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

Comp., New York, 1977
[42] Barnett, HL: Pediatrics, 15th edition, p. 391, Appleton-Century-Crafts, New York, 1972

第五节 结合珠蛋白

[43] Kawai, T: Clinical Aspects of the Plasma Proteins. p. 8～9, & p. 384, Igaku Shoin LTD, Tokyo, 1973
[44] Searcy, RL: Diagnostic Biochemistry, p. 265, The Blakiston Division, McGraw-Hill Book Company, New York, 1969
[45] Putnam, FW: The Plasma Proteins, 2nd edition, Vol. II, p. 2～46, Academic Press, New York, 1975
[46] Bondy, Philip K: Duncan's Diseases of Metabolism, 7th edition, Vol. I, p. 86～90, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1974
[47] Allison, AC: The Structure and Functions of the Plasma Proteins, Vol. I, p. 55～72, Plenum Press, London & New York, 1974
[48] Black, JA & Dixon, GH: Amino-Acids Sequence of α Chains of Human Haptoglobins, Nature, 218: 736～741, 1968

第六节 运铁蛋白

[49] Putnam, FW: The Plasma Proteins, Structure, Functions and Genetic Control, 2nd edit. Vol. I, p. 266～311, Academic Press, New York, 1975
[50] Kawai, T: Clinical Aspects of the Plasma Proteins, p. 38～42, Igaku Shoin LTD, Tokyo, 1973
[51] Schlabach, MR & Bates, GW: The Synergistic Binding of Anion and Fe^{3+} by Transferrin. J. Biol. Chem., 250: 2182, 1975
[52] Brown, EB: Transferrin, Physiology & Functions in iron transport, in "Iron Metabolism", p. 125～136, Ciba Foundation Symp. № 51, (New serie) 1977
[53] Lynch, MJ: Medical Laboratory Techniques & Clinical Pathology, 2nd edit. Asian edit., p. 427～428, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1969
[54] Morgan, EH: Iron in Biochemistry & Medicine, Academic Press, New York, 1974
[55] 血清铁蛋白及运铁蛋白，国外医学参考资料，内科分册，(7): 301～303，1975
[56] Allison, AC: Structure & Functions of the Plasma Proteins, Vol. I. p. 173, Plenum Press, New York, 1974

第七节 补 体

[57] Mayer, MM: The Complement System. in "Immunology" edited by FM Burnet, p. 143～155, W.H. Freeman & Company, San Francisco, 1976
[58] Müller-Ebenhard, HJ: The Complement System, in "The Plasma Proteins, Structure, Function and Genetic Control" edited by Putnam FW, 2nd ed. Vol. I, p. 393～428, Academic Press, New York, 1975
[59] Gigli, I: Perturbalion of Complement in Disease. in "Comprehensive Immunology Vol. 2. Biological Amplification Systems in Immunology" edited by NK Day & RA Good, Plenum Med. Book Comp., p. 295～308, New York, 1977
[60] Nakamura, RM (ed.) Immunopathology, Clinical Laboratory Concepts and methods, little Brown, Boston, 1974
[61] Ruddy, S, Gigli, I & Austen, KF: The Complement System of man, New Engl. J. Med. 287:489～495, 545～549, 592～596, 642～646, 1972
[62] Cochrane CG & Koffler D: Immune Complex Diseases in Experimental Animals and Man, in "Advance in Immunology" Vol. 16, edited by Dixon FJ & Kunkel HG, Academic Press, New York, 1973

第八节 免疫球蛋白

[63] Edelman, GM, Cunningham, BA, Gall, WE, Gottlieb, PD, Rutishauser, U, Waxdal, MJ: The covalent structure of an entire IgG immunoglobulin molecule. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 63: 78～85, 1969
[64] Turner, MW: Immunoglobulins. in "Immunology in Medicine", edited by EJ Halbarow & WG Reeves, p. 83～127, Acad. Press, London, Grune Strattong, New York, 1977
[65] Nezlin RS & Haigh, B: Structure & Biosynthesis of antibodies, p. 72, Consultant Bureau, New York, London, 1977
[66] Hobart, MJ: Immunoglobulins, as proteins, in "The Immune System", p. 2～15, Blackwell Scientific Public., Oxford, London, 1976
[67] Putnam, FW et al: Complete amino-acids sequence of the mu H chain of a human IgM immunoglobulin. Science, 182: 287～290, 1973
[68] Dasgrepta, A: Immunoglobulins in "Modern Immunology", p. 28～56, Tata McGraw-Hill Public. Comp., New Deli, 1976
[69] Roitt, IM: Immunoglobulins, in "Essential Immunology", 3rd edit. p. 21～44, Blackwell Scientific Public, Oxford, London, 1977
[70] Kawai, T: The Clinical Aspects of the Plasma Proteins, pp. 56～73, 305～373, 393～414, Igaku Shoin LTD, Tokyo, 1973
[71] Thaler, MS: Immunoglobulins, in "Medical Immunology", p. 35～50, J. B. Lippincott, Philadelphia, Toronto, 1977
[72] 陈惠黎等: 免疫球蛋白，"医用生化"，p. 85～105，上海第一医学院，上海，1978
[73] Latner, AL: Cantarow's Clinical Biochemistry, 7th edit. p. 196, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, London, 1975
[74] Allison, AC: Structure & Functions of the Plasma Proteins, Vol. II, p. 4～16, Plenum Press, New York, 1976
[75] Macris, NT: Clinical Interpretations of measurements of Ig & Complements levels,

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

in "Clinical Evaluation of Immune Functions in Man", edited by Litwin, SD et al, Grune & Strattong, New York, 1976

[76] Barber, HRK: Antibodies, in "Immunology for the Clinician", p. 25~31, Awiley Medical Public. John Wiley & Sons, New York, 1977

[77] Gitlin, D & Gitlin, JD: Immunoglobulins, in "The Plasma Proteins, Structure, Functions & Genetics Control", 2nd edit. Vol. II, p. 347~363, Acad. Press, New York, 1975

[78] Curtius, H Ch: Clinical Biochemistry, Principles & Methods, Vol. II, p. 1482, Walter de Gruyter, Berlin, 1974

[79] Todd-Sanford: "Clinical Diagnosis by Laboratory Methods" 15 th edit. p. 573, 1974

[80] Searcy, RL: "Diagnostic Biochemistry", p. 303~313, The Blakiston Division McGraw-Hill Book Comp., New York, 1969

[81] Gardner, LI: Immunoglobulins, in "Endocrine & Genetic Diseases of Childhood & Adolescence" 2nd edit. p. 1073~1077, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1975

[82] Lynch, MJ et al: Dysgammaglobulinemias in "Med. Lab. Tech. & Clinical Path." 2nd edit., Asian edition, p. 257~262, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1969

[83] Burnet, FM: "Immunology", p. 35, W. H. Freeman & Comp., San Francisco, 1976

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

4 先天性代谢缺陷概述

曾溢滔　黄淑帧

先天性代谢缺陷是指人体内由于酶的遗传性缺陷而产生的疾病，已发现约2000种[1]，绝大多数是稀有疾病。通过先天性代谢缺陷的研究，可以加深对人体正常代谢及其遗传控制的认识，对于人体代谢的调节、性状的发育和分化等生物学基本问题的阐明，并为本病的诊断、预防和治疗提供重要的依据。因此广泛地吸引着生物学和医学工作者的兴趣。近二十年来开展了大量的临床和实验室研究，取得巨大的进展[1~4]，是医学领域中最活跃的分支之一。

先天性代谢缺陷的概念是在本世纪初提出的。当时 Garrod[5] 根据他对黑酸尿症、白化病、胱氨酸尿症和戊糖尿症的观察，指出这些疾病是由于控制某一代谢步骤的酶活力减退或缺失，导致代谢阻滞的结果。1952年发现了一种糖原贮积症(Von Gierke 氏病)，病人缺乏肝葡萄糖-6-磷酸酶[6]，从而证实了先天性代谢缺陷是由于某种酶生物合成的遗传缺陷所致。至今已有100多种先天性代谢缺陷弄清了酶缺陷的本质。

近代关于先天性代谢缺陷的概念比 Garrod 的传统概念有了发展，不仅包括 Garrod 所指的一类由于中间代谢的酶缺陷所致的疾病，还包括大量遗传性的血红蛋白病和血浆蛋白分子异常的疾病(分子病)，肾小管及肠粘膜转运过程的遗传缺陷（膜转运病），以及受体缺陷而产生的代谢紊乱，即包括任何遗传性的蛋白质生物合成缺陷，而不管这些蛋白质的功能是负责催化，转运，或者其他作用。但为了讨论问题的方便起见，在本书里，分子病和转运病分别在第三章和第五章介绍。本章的目的是首先讨论一些遗传性酶缺陷所致的先天性代谢缺陷的基本概念。此外，就代谢物质的种类而言，先天性代谢缺陷病涉及的面很广，包括糖、脂肪、激素、维生素、氨基酸、嘌呤和嘧啶等各种物质的代谢缺陷。在本书的第五章里，我们讨论氨基酸代谢病，第六章讨论嘌呤和嘧啶代谢病，最后，在本书的附录Ⅱ中列表介绍各类先天性代谢缺陷。

4.1. 先天性代谢缺陷的表现

人体内一切代谢过程几乎都是在酶的催化和调节下进行的。先天性代谢缺陷患者，由于体内的酶或酶系统缺陷，会导致中间代谢紊乱，并出现临床症状。

4.1.1. 代谢紊乱

先天性代谢缺陷病人体内的中间代谢紊乱有两种不同的表现：①由于遗传的缺陷导致酶的功能低下或缺乏，这种酶所催化的代谢途径便阻碍，因此生成的产物减缺；同时，不能代谢的底物或由此底物所衍生的代谢物在体内积聚；②与此相反，个别酶由于遗传变异，引起酶蛋白结构改变，结果酶活力增高，酶促生成的产物因此增加。现分别举例说明如下：

4.1.1.1. 酶缺陷导致产物生成的缺乏　有一种糖元贮积病(Von Gierke 氏病)，患者由于体内缺乏肝葡萄糖-6-磷酸酶，肝脏不能将糖元分解为葡萄糖(附图1)，因此当禁食

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

时病人便出现血糖过低症状。

白化症(albinism)病人体内由于缺乏酪氨酸酶，因此不能生成黑色素而出现白化症状。

4.1.1.2. 酶缺陷导致底物及其衍生物的积聚 黑酸尿症(alcaptonuria)病人由于体内缺乏尿黑酸氧化酶，作为此酶底物的尿黑酸便不能进一步氧化分解，而在体内积聚，并从尿中排出，出现黑酸尿症状。

有一种智力低能疾病叫做苯酮尿症(phenylketonuria)，患者体内缺乏苯丙氨酸羟化酶，底物苯丙氨酸不能代谢便在体内积聚，血中苯丙氨酸浓度升高几倍到几十倍。过量的苯丙氨酸便从另一代谢途径而生成苯丙酮酸等衍生物从尿中排泄，由于患者尿中含有大量的苯丙酮酸，所以叫做苯酮尿症。

4.1.1.3. 酶活力升高导致产物生成增多 近年来发现一种显性方式遗传的痛风(gout)[7]，由于患者体内的磷酸核苷焦磷酸合成酶(phosphoribosyl-pyrophosphate synthetase)结构变异，酶活力升高3倍，磷酸核苷焦磷酸(PRPP)的生成便大大加速，结果由PRPP分解生成的终末产物尿酸在体内大量增加，并从尿中排出。由于尿酸的溶解度很小，结果过多的尿酸盐在结缔组织中沉积而出现痛风性关节炎。

急性间歇型血卟啉症(acute intermittent porphyria)患者体内δ-氨基乙酰丙酸合成酶(δ-aminolevulinic acid synthetase)活力明显增高，合成的δ-氨基乙酰丙酸因而增加[8]。

4.1.2. 临床症状

先天性代谢缺陷出现的临床症状都可以归因于机体中间代谢的紊乱，即当代谢物在体内积聚过多而对机体产生毒害或者代谢产物生成不足而影响机体的生长发育和正常功能时便引起疾病。

例如半乳糖血症(galactosemia)是一种乳糖代谢的先天性缺陷，患儿缺乏半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶(galactose-1-phosphate uridyl transferase)，不能分解乳糖代谢过程中生成的半乳糖-1-磷酸。因此当患儿食入含有乳糖或半乳糖的人奶或牛奶后，血中半乳糖便显著升高，半乳糖-1-磷酸在细胞内积聚，抑制了糖代谢的进行，引起一系列的病理变化，包括生长延缓、智力发育迟钝、肝肿大和肝硬变，以及眼睛白内障等，患者往往于婴儿期死亡[9]。

蚕豆病(favism)是一种糖代谢的缺陷病，患者红细胞内葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)活力很低，因此不能正常地把辅酶II(NADP)还原为还原型辅酶II(NADPH)，而还原型辅酶II对于维持红细胞内还原型谷胱甘肽的浓度是重要的(图4-4)；又由于红细胞内的还原型谷胱甘肽是保持红细胞膜完整性的必要条件，因此G6PD缺陷患者的红细胞膜受到损害，如服用抗疟疾的伯胺喹啉和磺胺类等氧化性药物时，或者在食进的蚕豆作用下，还原反应进一步减弱，还原型的谷胱甘肽愈加减少，致红细胞膜的完整性严重破坏，发生溶血现象[10]。G6PD缺乏在中国人中发病率较高，广东籍居民达8.6%[11a]，马来西亚华侨为4.1%[11b]。

各种先天性代谢缺陷的临床症状因其代谢缺陷的性质而不同，症状出现的年龄和严重程度也各异。例如生长和发育迟缓的症状在支链氨基酸尿症(branched-chain amino aciduria)(219页)、苯酮尿症、半乳糖血症和代谢性克汀病(metabolic cretinism)等疾病中从出生后便出现；而痛风、血色素沉着症(hemochromatosis)和某些高脂蛋白血症(hyperlipoproteinemia)等病人的临床症状在30岁以前很少表现出来。另外，按照症状严重程度的不同又可以划分为四类[1]：

第一类，无症状：例如戊糖尿症(pentosuria)和果糖尿症(fructosuria)等，疾病总是良性的。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

第二类，潜在症状：只有当诱发因素（如药物）的刺激才表现症状，如 G6PD 缺陷和急性间歇型血卟啉病及大多数“药物遗传学疾病”（“pharmacogenetic disorders”）。

第三类，轻度到中等程度的症状：如黑酸尿症、痛风和家族性胆红素血症（familial bilirubinemia）等，患者寿命和生育能力没有影响，只是当代谢物积聚到一定程度而分别发展为褐黄病关节炎、痛风性关节炎或胆结石时才损害健康。

第四类，严重的甚至是致死的症状：疾病带来严重的后果，有些甚至引起死亡。如脂肪贮积病（lipid storage disease）、支链氨基酸尿症和肝豆状核变性（hepatolenticular degeneration）等。

4.2．先天性代谢缺陷的病因

先天性代谢缺陷是由于酶（蛋白质）生物合成的遗传缺陷而引起的疾病。关于蛋白质的生物合成和遗传控制问题已分别在本书的有关内容中详细介绍。这里着重讨论先天性酶缺陷及其症状表现的本质。

4.2.1．酶缺陷的本质

近代的分子生物学概念表明，基因对蛋白质（酶）的控制，是通过控制其特定的蛋白质分子结构或通过控制蛋白质分子生成的速度而完成的。因此，先天性代谢缺陷可以是由于酶结构的缺陷或者是酶生成数量的缺乏而产生。仔细分析各种先天性酶缺陷的特征，还发现大多数突变酶不是完全缺乏的，而可以测出其残余活力（residual activity），有些突变酶甚至活力明显升高，这种现象可以认为是结构基因突变的结果，也可以借用在细菌中提出的基因对蛋白质定量控制的 Jacob 和 Monod 模式来解释，即假设先天性代谢缺陷基因对酶（蛋白质）的定量控制也是通过一套调节基因、操纵基因和结构基因以及抑制物而实现的。

在大多数有残余活力的缺陷酶中，发现它们在电泳、酶动力学和免疫学特性上都和正常的酶不同。最典型的例子是上面说过的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G6PD）缺陷。目前已发现有 100 多个不同的变种[10]，现把 G6PD 的几个变型及其特性摘录于表 4-1 中。

表 4-1 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的一些变型[10]

变型	种族	电泳迁移率（与B型比较）	红细胞酶活力（为正常值的%）	对G6PD的km（微克分子）	对NADP的km（微克分子）	热稳定性	pH活力曲线
B（普通型）	所有的种族	—	100	50～78	2.9～4.4	—	缩短
A	黑人	快	80～100	正常	正常	正常	正常
Canton（广州型）	东南亚	快	4～24	20～36	2.0～2.4	不稳定	双相
Hektoen	德国人 美洲印第安人	快	400	正常	正常	正常	正常
Alburquerque	英国人	正常	1	115	11	不稳定	狭峰
Hoagkong I（香港I型）	中国人	正常	<8	25～39	正常	正常	正常

从表 4-1 中看出各个变型在电泳迁移率，对底物的亲和力、热稳定性和最适 pH 等物理、化学性质都不相同，因而酶的活力也各异。活力最低的 Alburquerque 型只有正常活力的 1%，而 Hektoen 型其活力比正常值高 4 倍。

和 G6PD 相似，在不少先天性代谢缺陷中通过电泳、酶动力学和免疫学分析也发现缺陷的酶属于不同的变型。这种情况叫做酶多态现象（enzyme polymorphism），证明是由于结构基因突变产生的[10]。

进一步对缺陷酶的蛋白质作结构分析，

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

还发现有一些酶的缺陷是由于突变蛋白质的氨基酸顺序发生变化。例如在G6PD中发现A型G6PD蛋白质和B型G6PD蛋白质只有一个氨基酸的区别，即B型中的天门冬酰胺被A型中的天门冬氨酸替代了[12]。结果突变的A型G6PD酶活力平均比B型的人低10%。此外，发现另一种变型G6PD Hektoen的肽链上也有单个氨基酸的替代（组氨酸变成酪氨酸）[13]，而使突变酶的合成速率增加4倍。突变酶蛋白的这种氨基酸顺序的变化，还在一些先天性代谢缺陷中观察到[14]。这种现象可以认为是结构基因的单个碱基替代的结果。虽然由于大多数缺陷酶的残余活力太低，而不能弄清其蛋白质结构，但根据已有的资料分析，目前确有理由认为先天性代谢缺陷中原发酶缺陷的本质是由于结构基因的突变，导致酶蛋白结构的改变，因而表现出酶活力的异常。

此外，在一些先天性代谢缺陷中发现不只一种酶存在缺陷，例如在先天性蔗糖不耐受症(congenital sucrose intolerance)中，异麦芽糖酶(isomaltase)和蔗糖酶(sucrase)都是缺乏的；而枫糖尿症(maple syrup urine disease)病人体内同时缺乏缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸脱羟酶。同时缺乏多种酶的现象还在其他一些先天性代谢缺陷病人中观察到，这似乎和单个结构基因的突变而引起单一种蛋白质结构变异（即传统的一基因一酶）的理论是相矛盾的。怎样解释这种现象呢？假定这些缺陷酶都有一条共同的多肽链，根据一基因一多肽链的理论，单个基因的突变能引起单一条多肽链的变化，因此含有这条共同多肽链的各种酶蛋白也都跟着发生变化。当然还可以假设由于一个控制基因的突变，关闭了二个或几个邻近的结构基因，使这些结构基因控制的酶不能产生；或者可以假设是由于一种酶的缺陷，致使生成的代谢物缺失，因此需要这种代谢物诱发的酶也跟着缺失[8]。

应用结构基因突变的理论能够阐明大多数的先天性代谢缺陷的本质，但对于某些疾病还需要应用调节基因来解释[14]。不过和结构基因的情况有所不同，在人类中关于调节基因和控制基因等目前尚缺乏明确的例证，因此这种解释尚处于假说的阶段。

4.2.2. 症状表现的本质

在本书第一章里我们讨论过疾病遗传有显性和隐性的方式，先天性代谢缺陷绝大多数按常染色体隐性遗传。所谓显性和隐性只是指临床症状的表现，遗传学上叫做表型(phenotype)。就是说，在显性方式遗传的先天性代谢疾病中，携带单个缺陷基因的杂合体的人，即出现疾病的症状；而在隐性方式遗传的先天性代谢疾病中，只有携带两个相同缺陷基因的纯合体才表现症状，杂合体在临床上是完全正常的。但就先天性代谢疾病的原发缺陷，即酶蛋白的表现来说，显性和隐性的情况就完全不同。前面谈过，蛋白质（酶）的合成是受基因的控制和决定的，携带单个缺陷基因的杂合体按照基因的剂量效应，其合成的酶活力便介于带有两个缺陷基因的纯合体和正常的纯合体之间，表现共显性(codominant)的遗传方式。

按照人体正常代谢的需要来衡量，体内正常的酶活力大多数有着巨大的过量，这足以保证机体在受到一般环境或饮食等条件影响时不致发生代谢的紊乱。因此尽管不少先天性代谢缺陷基因和杂合体的酶活力明显降低，但这种降低只要不致破坏机体正常的代谢平衡，就能够维持生长、发育和正常的生理功能，因而没有任何临床症状。这种代谢缺陷表现为隐性的遗传方式，例如苯酮尿症杂合体的人，体内苯丙氨酸羟化酶活力降低，导致此酶的底物苯丙氨酸在血浆中的浓度比正常人明显升高，但体内的这种代谢变化，尚不致破坏机体的代谢平衡，因此临床上表现正常。与此相反，在一类限速酶的遗传缺陷中，正常人体内这些酶本身的活力就比较低，当

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

杂合体中的缺陷基因进一步引起酶活力的降低时，就严重影响机体的代谢速率，导致代谢的紊乱和一系列临床症状，表现显性的遗传方式；另一方面，有一些基因突变产生的酶蛋白结构的改变，导致酶活力的增加，带有单个突变基因的杂合体，即能使酶活力显著升高，体内的酶促产物便大量增加和积聚，引起相应的症状，表现显性遗传，例如由于磷酸核苷焦磷酸合成酶遗传变异而产生痛风便是一个明显的例子(277 页)。

随着生化分析技术，特别是酶学方法的发展，我们不仅能从临床症状上来考察代谢疾病的遗传方式，还能够从蛋白质的分子水平上来观察它们的生化表型和遗传本质，帮助我们对这类疾病的诊断和治疗。

4.3. 先天性代谢缺陷的诊断

先天性代谢缺陷是病种最多的一类疾病。一方面由于遗传变异的不同，生成的缺陷也各异，结果产生各种不同特征的临床症状；另一方面就症状相同的一种先天性代谢缺陷来说，进一步分析又常常发现是由各种不同遗传型式的酶缺陷构成的综合征，因此需要作出明确的诊断，以便进行合理的治疗。目前，先天性代谢缺陷可以通过临床体检、实验室检查和家系分析作出诊断。

4.3.1. 临床体检

每种先天性代谢缺陷病都有其一定的临床表现和特征，因此通过病史的了解和体格检查，可以发现患者的特征性症状。例如白化病人的毛发和皮肤缺乏色素，黑酸尿症病人的尿液在空气中放置后变黑色，高铁血红蛋白还原酶缺乏(methaemoglobin reductase deficiency) 的病人的持续性紫绀，精氨酰琥珀酸尿症 (arginino-succinic aciduria) 病人的脆发以及组氨酸血症 (histidinaemia) 患者的说话缺陷等。

此外，有一些先天性代谢缺陷因特异代谢物在尿或汗中大量排泄而发出特殊的气味，可作为诊断的参考(见表 4-2)：

表 4-2 具有特殊气味的代谢病[16]

疾病	排泄过多的代谢物	气味
苯酮尿症(phenylketonuria)	苯乙酸	鼠臭气味
枫糖尿症(maple syrup urine disease)	支链 α-酮酸	枫糖或焦糖气味
异戊酸血症(isovaleric acidemia)	异戊酸	乳酪或脚汗臭味
酒厂味病(oasthouse disease)	α-羟基丁酸	酒厂气味
高甲硫氨酸血症(hypermethioninemia)	α-酮基 γ-甲基丁酸	腐败的奶油或卷心菜气味
丁酸/己酸血症 (butyric/hexanoic acidemia)	丁酸和己酸	脚汗臭味
三甲胺尿症(trimethylaminuria)	三甲胺	鱼腐败的臭味

对于其他各种不同的代谢疾病可查阅附录 II 的图表，作出初步诊断。

4.3.2. 实验诊断

根据先天性代谢疾病酶缺陷的本质以及中间代谢紊乱的特点，可以通过实验室检查间接测定中间代谢物的变化或直接分析酶活力的缺陷和酶蛋白分子结构的变化，作出明确的诊断[8,14]。

4.3.2.1. 代谢物的测定 先天性代谢缺陷由于中间代谢紊乱情况不同，代谢物积聚的部位也各异，有些出现在血浆，如苯酮尿症的苯丙氨酸，有些出现于白细胞，如糖元代谢病 III 型(Forbes 氏病) 的糖元，红细胞如出血性丘疹样紫癜(Fabry 氏病)的酰基鞘氨醇已三聚糖(ceramide trihexoside)，脑脊液如瓜氨酸血症(citrullinemia)的瓜氨酸，尿液如痛风的尿酸，以及粪便如色氨酸吸收不良症

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

(tryptophan malabsorption)的色氨酸等。另外，体内代谢物的含量又受到环境等因素的影响，例如饮食后和空腹时血中代谢物含量的差别往往是非常显著的。因此在进行代谢物测定时，必须适当选择分析的材料和严格控制测定的条件。

1）积聚或缺失的代谢物的测定：通过各种生化分析可以测定出患者体内代谢物的积聚或缺失，为诊断提供资料。例如应用层析技术来分析血浆中氨基酸浓度的特异性变化，已成功地用作氨基酸代谢病的实验诊断，并鉴定出80种以上不同的氨基酸代谢病的类型（详见本书第五章）。另外，根据特征性代谢物的缺失，如组氨酸血症(histidinemia)病人汗中缺乏尿狗酸，半乳糖血症病人的血糖降低和黄嘌呤尿症(xanthinuria)病人血中尿酸降低等可以帮助诊断。

2）异常代谢物的鉴定：因酶的缺陷而在体内积聚过多的代谢物，可以通过其他支路而继续代谢，生成体内在正常情况下不存在的代谢物。例如同型胱氨酸尿症(homocystinuria)病人血液和尿中的半胱氨酸-同型半胱氨酸混合的二硫化物在正常人体内是不存在的。通过对这些异常代谢物的鉴定，为代谢缺陷的诊断提供线索。随着近代科学技术的发展，特别是气-液层析等高灵敏度分析技术的应用，已能鉴定出许多种代谢缺陷病人体内微量的异常代谢物，加深了我们对代谢缺陷的认识[17]。

4.3.2.2. 缺陷酶的分析　通过对有疑问的酶进行分析，鉴定出患者体内某种特定酶的缺乏或者结构变异，可以作为先天性代谢缺陷诊断的直接而可靠的依据。

1）酶活力测定：由于缺陷的酶在各种组织中的分布各不相同，酶活力的测定应选择合适的组织进行分析。例如可在组氨酸血症患者的皮肤角质层(stratum corneum)发现组氨酸酶缺陷；在眼皮白化病人的毛球(hair bulbs)中测出酪氨酸酶缺陷；在全身性的神经节苷脂代谢症(general gangliosidosis)病人的尿中测出β-半乳糖酶缺陷；在无过氧化氢酶症(acatalasia)的血液中测出过氧化氢酶缺陷等。各种先天性代谢缺陷的缺陷酶的组织分布参见附录II。

从附录II的表10中看出，不少的缺陷酶发生于肝、肾和大脑等组织中，这大大增加了酶分析的困难，但近年来已发现了许多种先天性代谢缺陷在白细胞和培养的皮肤成纤维细胞中可以测出酶的缺陷，这些细胞组织不仅取材方便，而且对培养的细胞可以进行重复的测定，得到可靠的结果[4,18]。

2）酶蛋白变种的鉴定：目前已知道许多种酶存在多态现象，可根据电泳迁移率，酶动力学特征，以及结构分析等技术鉴定出各种酶蛋白变种。据此可对先天性代谢缺陷的诊断及其分类作出明确的规定。

4.3.2.3. 家系分析　通过对患者家系的分析，了解疾病的遗传方式，可以帮助先天性代谢缺陷的鉴别诊断。例如由于体内缺乏高铁血红蛋白还原酶，或者有一种叫做血红蛋白M的异常血红蛋白都导致血红蛋白高铁化，出现紫绀症状。但前者是一种先天性代谢缺陷，按隐性方式遗传；后者是异常血红蛋白病，按显性方式遗传。又例如我们平常看到的痛风症和前面说过的按显性方式遗传的一种痛风症不同，是由于次黄嘌呤-鸟嘌呤-磷酸核苷转移酶(hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase, HGPRT)部分缺乏，按X-连锁方式遗传。由于HGPRT的不足，不能正常代谢次黄嘌呤，结果次黄嘌呤在氧化酶的催化下，最后大量生成尿酸，于是也引起痛风症状，这两种痛风症临床症状不能区分，但可以通过家系分析进行鉴别。

另外，对于隐性和X-连锁方式遗传的先天性代谢缺陷，通过家系分析，检出杂合体父母亲、同胞或亲属可以为本病的诊断提供根据。有关杂合体的检出及其意义，我们将在下一节“先天性代谢缺陷的预防”中讨论。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

4.4. 先天性代谢缺陷的防治

4.4.1. 先天性代谢缺陷的预防

先天性代谢缺陷是遗传性疾病，因此可以通过杂合体双亲的检出或者在出生前的鉴定，预防患儿的出生；另外，由于绝大多数先天性代谢缺陷患者在出生时是正常的，应用筛选检查技术可以在症状出现以前检出患儿，及早采取治疗措施，使不少先天性代谢疾病取得满意的治疗效果。

4.4.1.1. 杂合体的检出　携带先天性代谢缺陷基因的杂合体绝大多数并无临床症状，但可以将此缺陷的基因传给子代。在常染色体隐性遗传的先天性代谢缺陷中，缺陷基因杂合体的两个人结婚，将有四分之一的机会生育出患病的孩子。在X-连锁隐性遗传中，母亲是杂合体时，她的儿子将有二分之一的机会出现疾病。因此，杂合体的检出在预防先天性代谢缺陷方面具有重要的意义。

由于杂合体中缺陷酶的平均活力常明显低于正常的纯合体，因此可以根据酶活力的测定结果而检出杂合子[18]，但酶分析所需的组织常因取材困难，而且酶活力在不同的杂合体中有巨大的变异，经常与正常的纯合体重叠，所以在杂合体检定中的应用受到限制。

此外，由于杂合体缺陷酶的活力降低，体内生成的中间代谢产物数量便发生变化。因此通过测定血液或尿液中代谢物的含量，可作为检出杂合体的一种方法。例如苯酮尿症杂合体因底物的积聚而致血中的苯丙氨酸比正常纯合体明显升高，据此能检出苯酮尿症的杂合体。应用这种直接测定代谢物变化的方法，能够鉴定出数十种先天性代谢缺陷的杂合体[18]，但由于杂合体内代谢物含量的变化范围也常与正常纯合子相重叠，所以对大多数先天性代谢缺陷来说，这种测定中间代谢物的方法也只能作为杂合体检查的参考。

对于直接测定代谢物过程中所发现的可疑杂合体，进一步可以通过负荷试验（loading tests）来验证，即给受试者口服或静脉注入缺陷酶催化的底物，当给药量超过机体的耐量时，这种底物便不能进一步代谢而在体内大量积聚。例如给可疑的苯酮尿症杂合体食入一定份量（通常是0.1克/公斤）的苯丙氨酸，然后每隔一定时间测定受试者血浆中苯丙氨酸含量降低的速率，描绘出耐量曲线（tolerance curve），发现杂合体的苯丙氨酸耐量曲线介于正常的和缺陷的纯合体之间，据此可以检出苯酮尿症杂合体。目前已有不少先天性代谢缺陷症能采用这种负荷试验检出杂合体[18]，此法并不复杂，适于在一般医院推广应用。

4.4.1.2. 筛选检查　筛选检查就是应用一定的临床检验技术，普查遗传性代谢缺陷的患者。由于绝大多数的先天性代谢缺陷患者出生时无临床症状，但当器官发生损伤或者症状一旦出现以后，便往往不能治愈。应用新生儿筛选检查的技术，可以在患儿症状出现以前检查出来，以便及早采取治疗措施。这种新生儿筛选检查方法已在不少国家推广应用，对于某些先天性代谢缺陷的防治取得满意的效果[19]。

先天性代谢缺陷的筛选检查常应用于有某类疾病家族史的婴儿、儿童和他们的亲属；对于在婴儿和儿童期间出现与先天性代谢缺陷有关症状（表4-3A）的可疑患者，应该进行

表4-3A　先天性代谢缺陷有关的临床症状[19]

新生儿和幼婴阶段
癫痫、昏睡、昏迷、神经过敏、淡漠
喂养困难、呕吐、腹泻、消瘦
白内障和其他先天性眼睛缺陷
酸中毒、持续性黄疸、异常气味
婴儿和儿童阶段
癫痫、精神迟钝、中枢神经系统疾病、行为异常
贫血症及其他血液学异常，血栓形成
肝脾大、肾结石或肾功能不全
色盲、白内障、晶状体脱位等眼睛缺陷
反复感染、原因不明的发热
言语困难、皮肤损伤
生长不良、发育延迟、佝偻病及骨骼疾病
异常的粪便和气味、黑尿

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

筛选检查。此外，对于一些发病率较高，危害性较大，或者治疗效果较好的先天性代谢缺陷症，以及在某种先天性代谢缺陷发病率特别高的种族或地理群体中，也应该采取群体筛选检查措施，对新生儿作普遍的检查。

由于筛选检查常需应用于大量的个体，因此检查的程序应该是简单、经济、准确、可靠、灵敏、特异，而且是可以重复的，现把目前国际上常用的筛选检查技术和呈阳性反应的先天性代谢缺陷症列于表 4-3B。

表 4-3B 筛选检查阳性的先天性代谢缺陷[19]

三氯化铁试验:
黑酸尿症，组氨酸血症，枫糖尿症
苯酮尿症，酪氨酸血症，酪氨酸代谢病
甲亚胺转移酶（formiminotransferase）缺陷综合征，酒厂味病
α-酮酸的二硝基苯肼试验:
组氨酸血症（±），枫糖尿症
苯酮尿症，丙酮酸血症，酒厂味病
酪氨酸及其代谢物的亚硝基苯酚试验:
果糖血症，半乳糖血症
酪氨酸血症，酪氨酸代谢病
硝普盐试验:
胱氨酸尿症，同型胱氨酸尿症
β-巯基乳酸-半胱氨酸二硫化物尿症
Benedict 氏试验（尿糖定性试验）:
半乳糖血症（转移酶缺陷，半乳糖激酶缺陷）
果糖不耐受症、果糖尿症
乳糖酶缺陷，乳糖不耐受症，戊糖尿症
粘多糖代谢病试验:
粘多糖代谢病Ⅰ型（Hurler综合征）
粘多糖代谢病
Ⅱ型（Hunter 综合征），
粘多糖代谢病Ⅲ型（Sanfilippo综合征）
粘多糖
代谢病Ⅳ型（Morquio 综合征）
粘多糖代谢病Ⅴ型（Scheie 综合征）
粘多糖代谢病
Ⅵ型（Maroteanx-hamy 综合征）

通过筛选检查发现的可疑患者可以进一步按照前面介绍的先天性代谢缺陷的诊断方法作出明确的诊断并采取治疗措施。

此外，先天性代谢缺陷的发病率虽然都不高，但杂合体的人却很常见，例如胰腺的囊性纤维化（cystic fibrosis of the pancreas）是一种隐性方式遗传的疾病，隐性纯合体病人在高加索人种中的发病率是二千分之一，因此带有一个致病基因的杂合体便高达二十二分之一。对于这类先天性代谢缺陷的高发种群进行群体筛选检查，容易发现杂合体的人，可以对他们进行计划生育的指导，预防生育出先天性代谢缺陷的子女。

4.4.1.3. 出生前诊断 随着近代科学技术的发展，已成功地诊断出子宫内患遗传病的胎儿，以便及早进行人工流产，防止患儿的出生[20,21]。

先天性代谢缺陷出生前诊断最常用的技术是在妊娠 14～16 周的时候，通过羊膜穿刺术（amniocentesis）采集羊水，低速离心，得到沉淀的胎儿脱落细胞。脱落细胞经培养后可采用多种方法进行酶缺陷的鉴定，诊断胎儿是否患病。例如自毁容貌综合征（Lesch-Nyhan syndrome）是一种严重的神经性疾患。此病的发病原因和一般的痛风症相似，都是由于次黄嘌呤-鸟嘌呤-磷酸核苷转移酶缺陷，不过痛风病人此酶是部分缺乏，而本病患者则完全缺乏。由于脑内缺乏这种酶，不能催化生成鸟苷酸和肌苷等代谢产物，基底神经节得不到由这些代谢产物的营养，便发展为大脑麻痹、精神缺陷和自伤性啮咬嘴唇、指头等症状，因此称为自毁容貌综合征。如果采集羊水中胎儿脱落细胞进行培养，并应用同位素自动放射照相技术（autoradiographic technique），于培养基中添加同位素标记的底物次黄嘌呤，发现正常的细胞有同位素的参入，而自毁容貌综合征的羊水细胞没有放射性，由此可以识别出患病的胎儿[22]。

羊水细胞的培养是常用的一种出生前诊断技术，应用这种技术目前有 80 多种先天性代谢缺陷病能于出生前诊断[21]。但因羊水细胞培养需要相当时间，进行不及时会耽误患病胎儿的人工流产，而且羊水细胞常因血的污染而难以生长，因此有人采用直接分析非培养的羊水细胞的方法来诊断子宫内的 Tay-Sachs 氏病胎儿[23]。此外，从羊膜穿刺术直接得到的少数羊水细胞，可经过涂片，

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

固定、染色，观察细胞中的X小体、Y小体和核型分析来预测胎儿性别，作为X-连锁遗传的先天性代谢缺陷出生前诊断的参考。例如上面说过的 Lesch-Nyhan syndrome 是按X-连锁方式遗传的。杂合体的母亲只能把携带缺陷基因的X染色体传给儿子。因此女性胎儿必定是正常的，但50%的男性胎儿有患病的可能。

由于先天性代谢缺陷胎儿体内代谢的异常可能反映到母体的羊水甚至尿液中。因此可以通过羊水或尿液的生化分析预测胎儿的疾病。例如根据母亲的尿液和羊水中甲基丙二酸含量的升高能成功地诊断出子宫内的甲基丙二酸尿症 (methyl malonic aciduria) 的胎儿；根据母亲尿中雌三醇排泄量的增加或羊水中孕三醇含量的增多而鉴定出先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia) 的胎儿[24]，以及根据羊水中α-胎蛋白(α-fetoprotein)水平的升高预测无脑畸形[25]等。

4.4.2. 先天性代谢缺陷的治疗

先天性代谢缺陷虽然大多数目前尚无法治疗，但通过近十多年来的大量研究，根据此类疾病的发病机理和特点，采取各种相应的措施，目前已有几十种先天性代谢缺陷建立了各种有效的治疗方法。

4.4.2.1. *限制底物的摄入* 由于酶的缺乏使不能代谢的底物在体内积聚而产生的疾病，可以通过限制底物的摄入来控制症状的出现[26]。例如给不能代谢苯丙氨酸的苯酮尿症婴儿喂养低苯丙氨酸的食物，血中苯丙氨酸浓度便不再升高，患儿生长发育正常。给半乳糖血症的婴儿供应无乳糖的饮食，血中半乳糖水平显著降低，健康状况大大改善。先天性代谢缺陷治疗用的食物，已有不少制成商品，便于应用[27]。

4.4.2.2. *补充疗法* 因代谢障碍而致代谢产物生成不足时，可以通过供给所需的代谢物，使症状得以缓解。例如乳清酸尿症(orotic aciduria)是一种嘧啶代谢缺陷病，患者由于缺乏乳清苷酸焦磷酸化酶 (orotidylic pyrophosphorylase)和乳清苷酸脱羧酶 (orotidylic decarboxylase)，不能把乳清酸代谢为尿苷酸，可以给患者喂养尿核苷等，补偿尿核苷的不足使症状缓解。又如代谢性克汀病(metabolic cretinism)患者因缺乏甲状腺素，生长和智能发育迟缓，表现呆小症状，若早期补充甲状腺制剂可以得到改善[14]。

4.4.2.3. *排除疗法* 通过排除患者体内积聚的有害代谢物可以减轻症状。例如对于Wilson 病 (肝豆状核变性，hepatolenticular degeneration)可以应用青霉胺(penicillamine)以排除体内过多的铜，给痛风病人服排尿酸剂(uricosuric agents)如丙磺舒 (probenecid)等，增加尿酸的排泄可使症状缓解。采用间歇放血疗法，可使血色素沉着症 (hemochromatosis)症状减轻[3]。

4.4.2.4. *供给维生素辅助因子* 有些先天性代谢缺陷是因为酶反应辅助因子的维生素合成不足，或者缺陷酶与维生素辅助因子的亲和力降低。因此，供给相应的维生素可以纠正患者生化的异常。例如给维生素 B_6 有效型的同型胱氨酸尿症 (homocystinuria)患者口服500毫克/日的维生素 B_6 可使体内生化指标恢复正常，症状改善。β-羟基异戊酸尿症(β-hydroxyisovaleric aciduria) 病人服维生素 N 10 毫克/日，血液 pH 和生化正常，呕吐、皮疹等症状消失。

4.4.2.5. *代谢抑制剂的应用* 某些代谢缺陷所引起的代谢物积聚，可以用相应的代谢抑制剂(metabolic inhibitors)以抑制其产生。例如痛风病人体内过多的尿酸是由于次黄嘌呤代谢的障碍，最后由黄嘌呤氧化酶催化而生成。别嘌呤醇(allopurinol)在结构上和次黄嘌呤非常相似，是黄嘌呤氧化酶的有效抑制剂，因此给痛风病人服用别嘌呤醇能成功地控制患者血液的尿酸水平及痛风症

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

状，取得满意的效果。又如给羟脯氨酸血症患者口服大量甘氨酸可以竞争抑制对于羟脯氨酸的吸收，使血中羟脯氨酸浓度明显降低。

4.4.2.6. 避免诱病的因素　红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏患者，禁服抗疟药、磺胺类药物和蚕豆等，可以避免急性溶血的发生。假性胆碱脂酶缺乏症（pseudocholinesterase deficiency）患者应该避免胆碱脂酶抑制剂，血卟啉病（porphyria）病人应避免巴比土酸盐（barbiturate）[14]等。

4.4.2.7. 酶的诱导　某些缺陷酶可以通过药物的诱导（induction）而增加活力。例如苯巴比妥等药物具有刺激平滑的内质网（smooth endoplasmicreticulum）数量增加的作用，因而使内质网酶合成增加[14]。另外，某些维生素的大剂量给予可以抑制酶的降解，起到使酶稳定的作用，从而维持较高的活力[28]。

4.4.2.8. 补充缺失的酶或蛋白质　既然先天性代谢缺陷绝大多数是由于酶的缺失。因此可以直接补给缺失的酶或蛋白质矫正缺陷。在这方面目前已有一些成功的病例。例如用 γ-球蛋白治疗 γ-球蛋白缺乏症（agammaglobulinemia），用白蛋白治疗白蛋白缺乏症（analbuminemia）和用抗血友病球蛋白（antihemophilic globulin）治疗血友病（hemophilia）等。也有报告给糖元贮积病患者注射糖苷酶和给高尿酸血症病人注射尿酸酶等[1]。但因注射蛋白质会形成抗体，因此这种方法目前尚不能推广应用。

4.4.2.9. 器官的移植　给患者移植正常的器官以便能向机体持久地提供所需的酶，这方面已进行了一些试验性的工作。例如给典型血友病（classical hemophilia）患者移植脾脏[29]，给痛风[30]和胱氨酸代谢病（cystinosis）[31]患者作肾移植，给 George 氏综合征患者作胸腺移植[32]以及骨髓发育不全（bonemarrow aplasia）作骨髓移植[33]等。由于器官移植本身的技术问题目前尚未完全解决，所以这些试验仅取得短暂的成功，但可以预料，随着器官移植的攻克，这种疗法是有希望的。

4.4.2.10. 基因的校正　既然先天性代谢缺陷是由于遗传性的酶合成缺陷，因此最彻底的疗法是校正缺陷的基因，即通过“人类遗传工程”把患者缺失的遗传物质引进患者细胞中。例如上面说过的半乳糖血症是由于常染色体上一个基因突变，缺陷基因纯合体不能形成半乳糖-1-磷酸尿苷转移酶。培养这种纯合体的皮肤成纤维细胞，并用带有半乳糖转移酶基因的λ-噬菌体（lambda phage）进行感染，结果有些离体培养的细胞获得半乳糖转移酶基因，因而有正常水平的半乳糖转移酶活性，这种特性持续达 41 天之久，说明获得的这个基因已在成纤维细胞中稳定地遗传了 8～10 个细胞世代。

这种病毒的转导工作已试用于先天性代谢疾病的治疗。例如已经查明兔乳头瘤病毒（shope papilloma virus of rabbit）含有精氨酸分解酶的基因，并发现受这种病毒感染的人血液中精氨酸的浓度比正常人低[34]；当用这种病毒处理缺乏精氨酸酶的高精氨酸血症（hyperargininemia）患者的培养细胞时，能使细胞中精氨酸酶的产量明显提高。在上述试验的基础上，有人给高精氨酸血症患者注射兔乳头瘤病毒进行治疗，结果可使血液精氨酸的含量降低[35]。

结　束　语

先天性代谢缺陷是由于某些酶（蛋白质）生物合成的遗传性缺陷导致体内物质中间代谢的紊乱，而产生人体形态和功能的变化。近二十年来有了很大的发展，目前已发现先天性代谢缺陷达 2000 种，成为人类的一种重要疾病，也是婴儿和儿童死亡的重要原因之一，先天性代谢疾病正逐渐发展成为当代的重大医学问题。

随着医学遗传学、分子遗传学和生物化学

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

等学科的发展，以及医学和生化实验技术的进步，使我们对先天性代谢缺陷的病因有了比较明确的认识，目前已有130多种疾病深入到蛋白质(酶)分子水平上了解发病的原因。而通过对病因的研究和认识，先天性代谢疾病的诊断、预防和治疗取得不少可喜的成果。如通过杂合体的检出和患病胎儿的出生前诊断已能成功地预防此病的发生；采用生化的实验诊断，特别是气-液层析等微量分析技术的应用，新发现了一些先天性代谢疾病，并能及早诊断出患病的婴儿，以便尽早采取有效的治疗措施；在先天性代谢缺陷的治疗方面，除了常用的补充疗法，排除疗法和限制饮食等治疗方法外，在器官移植和人类遗传工程等实验性研究方面已取得令人鼓舞的成绩，为先天性代谢缺陷的治疗开辟了广阔的道路。

参 考 文 献

[1] Raine, DN: Management of inherited metabolic disease, Brit. Med. J., 2: 329, 1972

[2] 姚光弼：先天性代谢缺陷，《儿科学进展》，上海科学技术出版社，33～56页，1964

[3] Brock, DJH: Inborn errors of metabolism. In "The Biochemical Genetics of Man" Edited by DJH Brock and O Mayo, Academic Press, London, pp. 385～476, 1972

[4] Rosenberg, LE: Inborn errors of metabolism. In "Duncan's Diseases of Metabolism" 7th ed. Edited by PK Bondy and LE Rosenberg, Philadelphia, WB Saunders Company, pp. 51～58, 1974

[5] Garrod, AE: Inborn errors of metabolism (Croonian Lectures). Lancet, 2: 1, 73, 142, 214, 1908, From(11)

[6] Cori, GT and Cori, CF: Glucose -6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease, J. Biol. Chem., 199: 661, 1952

[7] Becker, MA et al: Human phosphoribosyl pyrophosphate synthetase: increased enzyme specific activity in a family with gout and excessive purine synthesis, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 70: 2749, 1973

[8] Strand, LJ et al: Heme biosynthesis in intermitter acute porphyria: decreased hepatic conversion of porphobilinogen to porphyrins and increased delta-aminolevulinic acid synthetase activity, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 67: 1315, 1970

[9] Harris, H: The Principles of Human Biochemical Genetics, 2nd ed. North-Holland Publ. Co. Amsterdam, pp. 196～198, 368～396, 1975

[10] Beckman, G: Enzyme polymorphism. In (3), pp. 157～217

[11a] 杜传书等：广东地区遗传性红细胞-6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏的群体普查，天津医药杂志，输血及血液学附刊，2:92，1964

[11b] Fong, T: Prevalence of erythrocyte G6PD deficiency in Sabah, Modern Medicine of Asia, 13(9): 14, 1977

[12] Yoshida, A: A single amino acid substitution (asparagine to aspartic acid) between normal (B+) and the common negro (A+) of human glucose-6-phosphate dehydrogenase, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 57: 835, 1967

[13] Yoshid, A: An amino acid substitution (histidin to tyrosine) in a human glucose-6-phosphate dehydrogenase variant associated with increased enzyme synthesis, program abstracts, p. 49, American Sociaty on Human Genetics, San Francisco, Oct. 1～4, 1969

[14] Stanburg, JB et al: Inherited variation and metabolic abnormality. In "The Metabolic Basis of Inherited Disease" 3rd ed. Edited by JB Stanburg, JB Wyngaarden, DS Fredrickson, New York, McGraw-Hill Book Company, pp. 3～28, 1972

[15] Snyderman, SE: Diagnosis of metabolic disease. Pediat. Clin. N. Amer., 18: 199, 1971

[16] Thomas, GH and Scott, CI: Laboratory diagnosis of genetic disorders, ibid, 20: 105, 1973

[17] Sweetman, L: Liquid partition chromatography and gas chromatography-mass spectrometry in identification of acid metabolites of amino acids. In "Heritable disorders of amino acid metabolism: Pattern of clinical expression and genetic variation", Edited by WL Nyhan, New York, John Wiley and Sons, pp. 730～751, 1974

[18] 夏益荣 (Hsia, DYY): The detection of heterozygous carriers, Med. Clin. N. Amer., 53: 857, 1969

[19] Berry, HK: Screening for genetic disorders. Fed. Proc., 34: 2134, 1975

[20] Milunsky, A et al: Prenatal genetic diagnosis, New Engl. J. Med., 283: 1370, 1441, 1498, 1970

[21] Milunsky, A: Current concepts: Prenatal diagnosis of genetic disorders, ibid, 295: 377, 1976

[22] Kelley, WN and Wyngaarden, JB: The Lesch-Nyhan Syndrome, In (13), pp. 969～991

[23] Schneck, L et al: Prenatal diagnosis of Tay-

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

Sachs disease, Lancet, I: 582, 1970
[24] Nichols, J, Antenatal diagnosis of the adrenocortical hyperplasia. Lancet, I: 1151, 1969
[25] Brock, DJH and Sutcliffe, RG: Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. Lancet, II: 197, 1972
[26] Holtzman, NA: Dietary treatment of inborn errors of metabolism, Ann.Rev.Med., 21:335, 1970
[27] American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition: Special diets for infants with inborn errors of amino acid metabolism, Pediatrics, 57: 782, 1976
[28] Hillman, RE: Megavitamin responsive amino acidopathies, Pediat. Clin. N. Amer., 23: 557, 1976
[29] Hathaway, WE et al: Attempted spleen transplant in classical hemophilia, Transplantation, 7: 73, 1969
[30] Sorensen, LB: Suppression of the shunt pathway in primary gout by azathioprine, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 55: 571, 1966
[31] Mahoney, CP et al: Renal transplantation for childhood cystinosis, New Engl. J. Med, 283: 397, 1970
[32] August, CS et al: Implantation of a foetal thymus, restoring immunological competence in a patient with thymic aplasia (DiGeorge's syndrome), Lancet, II: 1210, 1968
[33] Meuwissen, HJ et al: Treatment of lymphopenic hypogammaglobulinemia and bone marrow aplasia by transplantation of allogeneic marrow. New Engl.J. Med., 281: 691, 1969
[34] Rogers, S: Shope papilloma virus: a passenger in man and its significance to the potential control of the host genome, Nature, 212: 1220, 1966
[35] Friedmann, T and Roblin, R: Gene therapy for human genetic disease, Science, 178: 649, 1972
[36] Thurmon, TF III: Rare genetic diseases: A guidebook, Ohio, CRC Press, Inc., 1974

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

5 氨基酸代谢病

曾 溢 滔

5.1. 氨基酸的营养和分布

蛋白质是人体一切细胞和组织结构的重要成分，是生命活动的重要物质基础。每天必须从饮食中摄取足够量的蛋白质以保证机体的生长、组织的更新、维持氮平衡。一般认为婴儿的蛋白质需要量为2克/公斤/日，以后随年龄的增加而递减，正常成人的需要量是0.7克/公斤/日。此外妊娠、哺乳和月经期的妇女，以及患病或恢复期的病人，由于组织生长或消耗增多，对蛋白质的需要量也相应增加[1]。

食物蛋白质中含有各种不同的氨基酸，一般可以分成两类，一类叫做必需氨基酸，它在体内不能合成，必须外源供给；另一类叫做非必需氨基酸，它不一定从饮食来源，在体内可以合成（表5-1）。食物蛋白质的营养价值取决于它的必需氨基酸的含量和组成，而人体的蛋白质需要量也就是由对必需氨基酸的需要量决定的。

表5-1 氨基酸的分类

（根据对人体生长的作用划分）

必需氨基酸	非必需氨基酸
组氨酸* 苯丙氨酸	精氨酸 胱氨酸 脯氨酸
异亮氨酸 苏氨酸	甘氨酸 酪氨酸 羟脯氨酸
亮氨酸 色氨酸	丙氨酸 门冬氨酸 瓜氨酸
赖氨酸 缬氨酸	丝氨酸 谷氨酸
甲硫氨酸	

* 组氨酸是婴儿的必需氨基酸，但对儿童和成人是非必需的，所以又称为半必需氨基酸[2]。

5.1.1. 氨基酸的需要

5.1.1.1. 需要量 氨基酸的需要量是指能够维持氮平衡所需的最低进食量。过去，这种需要量的计算是根据食物蛋白中的氨基酸含量来估计的；近年来，应用完全合成的食物，测定出单个氨基酸对维持生长和氮平衡的需要量。表5-2列出了正常人的氨基酸需要量[1]。

表5-2 必需氨基酸的每日需要量

氨基酸	婴儿	儿童	成人
组氨酸	16～34 毫克/公斤	非必需*	非必需*
异亮氨酸	17～126毫克/公斤	1 克/日	250～450 毫克/日
亮氨酸	76～226毫克/公斤	1.0～1.5 克/日	170～1100毫克/日
赖氨酸	90～200毫克/公斤	1.2～1.6 克/日	50～1200毫克/日
甲硫氨酸+(胱氨酸)	20～85毫克/公斤+15～50毫克/公斤	0.4～0.8 克/日	75～350毫克/日+100～200毫克/日
苯丙氨酸**	47～94毫克/公斤	0.4～0.8 克/日	120～600毫克/日
苏氨酸	45～87毫克/公斤	0.8～1.0 克/日	103～1500毫克/日
色氨酸	13～40毫克/公斤	60～120毫克/日	50～250毫克/日
缬氨酸	65～115毫克/公斤	0.6～0.9 克/日	230～800毫克/日

* 患病时可能需要。 ** 配合适当的酪氨酸。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

5.1.1.2. 影响需要量的因素 氨基酸的实际需要量受到多种因素的影响[8]。

1) 非必需氨基酸：某种非必需氨基酸的缺乏，会导致其前身的那种必需氨基酸需要量的增加。例如胱氨酸是非必需氨基酸，当它摄取不足时，作为胱氨酸前身的甲硫氨酸需要量便增加。

2) 能量：当能量供应不足时，不得不动用氨基酸来供能，致使氨基酸需要量增加。

3) 维生素：维生素摄取不足，和维生素有关的某种氨基酸便用来合成维生素。如菸酸供给不足时，大量色氨酸用来合成菸酸，需要量因此增加。

4) 年龄：随年龄增长，氨基酸的需要量显著降低。

5.1.1.3. 必需氨基酸缺乏的症状 必需氨基酸的缺乏将引起体重减轻，负氮平衡；在新生儿和婴儿时期，由于氨基酸的缺乏，常能影响大脑的发育，以致造成严重的智力缺陷[4]。个别必需氨基酸的缺乏会产生一些特殊的症状，列于表 5-3。当补充各别的氨基酸后这些症状便消失[1]。

表 5-3 必需氨基酸缺乏的表现*

必需氨基酸	缺乏时的表现	
	生长障碍	症 状
组氨酸	+	皮 疹
异亮氨酸	+	惊 厥(?)
亮氨酸	+	
赖氨酸	+	恶心，眩晕，尿中有机酸增加
甲硫氨酸	+	脂肪肝，肝硬化
苯丙氨酸	+	皮炎，贫血，氨基酸尿
苏氨酸	+	氨基酸尿
色氨酸	+	癞皮病，烟酸缺乏
缬氨酸	+	

* 精氨酸缺乏虽不会引起体重减轻、负氮平衡，因而属于非必需氨基酸；但是对成年男子来讲，缺乏精氨酸会抑制精子的发生。

5.1.1.4. 氨基酸过多的毒害 和氨基酸的缺乏相反，由于代谢的障碍而引起氨基酸在体内的过量积聚(见本章 5.2. 氨基酸代谢缺陷)，结果对人体的生长、发育和功能产生有害效应，这就需要降低该种氨基酸的浓度，排除其毒害。这可以逐步减少这种氨基酸的摄入，或者利用氨基酸的相互关系，补充某种(或某些)特别的氨基酸来减轻过量的氨基酸的有害作用。例如可以补充苏氨酸以减轻酪氨酸的毒害，补充甘氨酸、精氨酸和丝氨酸以减轻甲硫氨酸的毒害等。

人体氨基酸需要量的研究对氨基酸代谢病的治疗是十分重要的。氨基酸代谢病是由于氨基酸分解酶的缺乏或转运的缺陷而致体内氨基酸代谢障碍，结果使某些氨基酸积聚过多而另一些氨基酸缺乏或减少。治疗的原则应该是限制体内过多的那些氨基酸的摄入和补充缺乏的那些氨基酸饮食。

5.1.2. 体液中的氨基酸

5.1.2.1. 氨基酸的消化和吸收 消化道担负着对食物蛋白质消化和吸收的功能，并源源不断地向体内输送氨基酸，以维持机体正常的生长和生命活动。消化和吸收的任何缺陷将造成机体的营养缺陷。

在正常情况下，进入消化道的食物蛋白质首先为蛋白酶水解，但是，有一种遗传性的氨基酸营养缺陷病叫胰蛋白酶元缺乏病(trypsinogen deficiency disease)，患儿因缺乏这种酶元，不能生成胰蛋白酶，因而不能消化食物蛋白质，以致产生一系列消化道疾病和营养不良症状。由于此病的发病机制在于不能消化蛋白质，所以直接用氨基酸水解产物喂养患儿，能够维持其正常生长[5]。

蛋白质水解后，便由肠道吸收，进入到门静脉系统。过去一般认为蛋白质完全消化为游离氨基酸后，才被小肠吸收。近几年来的研究证明，氨基酸是同时以小肽和游离氨基酸的形式吸收的。很多种二肽，特别是含有赖氨酸或二羧基氨基酸的二肽，被小肠粘膜吸收较之游离氨基酸为快[6]。小肠对氨基酸的摄取和转运是由小肠粘膜上一种叫吸收细胞负

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

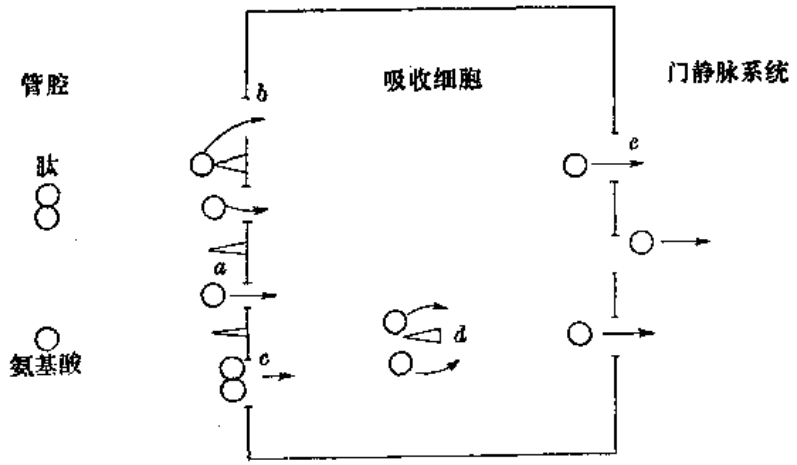


图 5-1 蛋白质消化产物由小肠吸收细胞转运和水解的模式图

a. 边界肽酶，*b*. 氨基酸进入位置，*c*. 肽进入位置，*d*. 细胞内肽酶，*e*. 氨基酸退出位置。

责完成的。这种转运过程可以表示于图5-1。

关于氨基酸按二肽方式吸收的研究，使人们对氨基酸代谢病的认识和治疗推前一步。关于这点下文还要讨论。

5.1.2.2. 正常状态下体液的氨基酸含量

小肠吸收的氨基酸输送到门静脉系统。进入血液系统的氨基酸以游离和结合的形式存在，血浆游离氨基酸的浓度大约是 2 毫克分子/升，而以血浆蛋白结合形式的氨基酸比这个浓度高 300 倍。虽然每天的饮食有很大差别，但是血浆的氨基酸浓度是相当恒定的。

血液中的游离氨基酸通过血脑屏障进入脑脊液，又通过肾廓清从尿中排出，正常成人 24 小时从尿中排泄的氨基酸总量为 1.1 克，其中甘氨酸、组氨酸、牛磺酸、1-甲基组氨酸、谷酰胺、丝氨酸、丙氨酸等含量较高，它们约占尿中总氨基酸量的 80～90%。婴儿氨基酸尿排泄的情况有所不同，在出生后的头 2～3 个月内常见到尿中氨基酸排泄量增多。可能这是由于肾小管的重吸收机理尚未成熟的缘故。表 5-4 列出各种游离氨基酸在体液中的正常分布[1,7]。

5.1.2.3. 病理状态下氨基酸含量的变化

在人体的氨基酸代谢过程中，由于病理变化，氨基酸的分解、吸收和排泄发生缺陷，结果血浆和脑脊液的氨基酸含量改变，尿中某种或某些氨基酸排泄过多，出现氨基酸尿症(aminoaciduria)。

在氨基酸代谢的病理变化中，氨基酸尿症占有十分重要的地位。因为尿液取样方便，而且氨基酸尿具有显著的特征，能反映氨基酸代谢的缺陷，常用来诊断和研究氨基酸代谢病。根据病理氨基酸尿的发生机理和氨基酸在尿中排泄的型式，可以分为肾前的和肾型的氨基酸尿症两类：

1) 肾前的[或叫做"溢流的"("overflow")]氨基酸尿症：由于氨基酸分解代谢过程发生缺陷，以致不能代谢的一种或多种氨基酸在血浆中积聚，当血浆的氨基酸水平增高到超过肾小管正常的重吸收(转运)能力时，肾小管就不能完全吸收，而把过多的氨基酸排到尿中。由于本病是因酶缺乏而产生的氨基酸分解代谢缺陷，故称为氨基酸分解代谢病(disorders of amino acid catabolism)，它占氨基酸代谢病的大多数。

2) 肾型的氨基酸尿症：由于肾小管重吸收(转运)过程本身的缺陷，肾小管不能正常地处理血浆的氨基酸，因此甚至在血浆氨基酸浓度和肾小球滤液的浓度都正常的情况下，对一种或多种氨基酸重吸收仍然失效，结果大量的氨基酸排到尿液中。由于发病的机理在于转运的缺陷，所以称为氨基酸转运病

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 5-4 正常的尿液、血浆和脑脊液中的氨基酸

氨基酸	尿(毫克/24 小时) 范围	尿(毫克/24 小时) 平均值	血浆(毫克/100 毫升) 平均值	脑脊液(毫克/100 毫升) 平均值
门冬氨酸	—	<10	0.03	—
门冬酰胺	30~90	54	0.58	0.04
谷氨酸	—	<10	0.70	0.11
谷氨酰胺	—	100	8.30	3.27
甘氨酸	70~200	132	1.54	0.11
丙氨酸	20~70	46	3.41	0.29
氨基丁酸	—	<10	0.30	—
缬氨酸	—	<10	2.88	0.16
亮氨酸	10~25	14	1.69	0.13
异亮氨酸	10~30	18	0.89	0.06
丝氨酸	25~75	43	1.12	0.54
苏氨酸	15~50	28	1.39	5.73
半胱氨酸和胱氨酸	10~20	10	1.18	微量
甲硫氨酸	—	<10	0.38	0.04
牛磺酸	85~300	156	0.55	0.07
脯氨酸	—	<10	2.36	0.02
苯丙氨酸	10~30	18	0.84	0.15
酪氨酸	15~50	35	1.03	0.12
色氨酸	—	—	1.11	—
组氨酸	110~320	216	1.15	0.20
1-甲基组氨酸	50~210	180	0.11	—
鸟氨酸	—	<10	0.72	0.05
赖氨酸	10~50	19	2.72	0.25
精氨酸	—	<10	1.51	0.17
瓜氨酸	—	<10	0.50	—
β-氨基异丁酸 β-丙氨酸	4~180	20	0.20	—

(disorders of amino acid transport)。

由于各种氨基酸转运病的相继发现，以及采用肾清除率 (renal clearance)、同位素-指示剂稀释分析(isotopeindicator dilution analysis)、微量灌注(microperfusion) 等技术和肾皮质切片或肾小管碎片的转运试验所做的大量研究证明，氨基酸在肾小管的转运是由特异的转运系统进行的，这些转运系统是受遗传控制的。目前发现肾小管有五个不同的转运系统，每一个系统专一地转运一组氨基酸[8]。这五个转运系统和它们所转运的氨基酸是：①中性氨基酸组；②氨基二酸组(包括赖氨酸、鸟氨酸、精氨酸和胱氨酸)；③亚氨基酸-甘氨酸组(包括脯氨酸、羟脯氨酸和甘氨酸)；④二羧基氨基酸组(包括门冬氨酸和谷氨酸)；⑤β-氨基酸。

因此当肾小管的重吸收缺陷发生在一个转运系统，尿中只有一组氨基酸的排泄增加，叫做专一性氨基酸转运病(disorders of specific amino acid transport)；但当代谢的异常引起肾小管普遍损害时，尿中排泄过量的氨基酸就不局限于同一组氨基酸，而出现多组氨基酸的共同升高，叫做广泛性氨基酸转运病(disorders of generalized amino acid transport)；还有一种氨基酸转运病，它既不是影响一组氨基酸，更不是影响多组氨基酸，而仅仅是对单一种氨基酸的转运缺陷，叫做底物特异的氨基酸转运病 (substrate-specific

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 5-5 氨基酸代谢病的分类

疾病	缺陷原因		氨基酸变化	
	氨基酸分解酶	肾小管转运系统	血浆	尿
一、氨基酸分解代谢病				
1. 肾前的	缺乏	正常	受影响的氨基酸积聚	积聚的氨基酸排泄增加
2. 肾型的	缺乏	竞争抑制专一性转运系统	受影响的氨基酸积聚	一组氨基酸排泄增加
二、氨基酸转运病				
1. 专一性的	正常	专一性的转运系统缺陷	正常	一组氨基酸排泄增加
2. 广泛性的	正常	转运系统普遍损害	正常	多组氨基酸（及其他代谢物）排泄增加
3. 底物特异的	正常	特异的转运系统缺陷	正常	某种氨基酸排泄增加

disorders of amino acid transport)。

我们可以根据发病的不同原因把氨基酸代谢病归纳于表 5-5。

氨基酸代谢病是病种数目最多的一类代谢病，其代谢的异常和发病机理相当复杂，有些目前还未弄清。下面我们分别对这两类氨基酸代谢病进行讨论。

5.2. 氨基酸分解代谢病

氨基酸分解代谢病是指由于氨基酸分解酶的先天性缺乏而产生的氨基酸代谢缺陷。这类疾病自古已有记载，如尿液会自发变为黑色的黑酸尿症、全身缺乏色素的白化病等，很早就吸引人们的注意，但当时对于它的研究多是零碎的、猜测性的，只是到了本世纪初提出了“一基因一酶”理论以后，有目的地着重分析酶的缺陷和积聚的代谢中间产物，氨基酸代谢病的研究才取得显著的进展。特别是近十多年来，由于气液层析等新技术的应用和酶学分析方法的发展，人们对酶缺陷的机理进一步认识，新型氨基酸代谢病发现的速度远远超过医学其他领域在这方面的进展，目前已知的氨基酸代谢病几乎包括了人体内每一种天然发生的氨基酸，下面我们按氨基酸的类别逐个介绍。

5.2.1. 芳香族氨基酸代谢缺陷

芳香族氨基酸有苯丙氨酸和酪氨酸，苯丙氨酸是一种必需氨基酸，它在机体内代谢的主要途径是转化为酪氨酸，并且其大部分的功能是在转化成酪氨酸以后才实现的。芳香族氨基酸的代谢相当复杂，它们的代谢缺陷又是氨基酸代谢缺陷中最常见的或者最引人注意的疾病之一。

5.2.1.1. 苯丙氨酸和酪氨酸的代谢

苯丙氨酸和酪氨酸的代谢途径和代谢缺陷，综合于图 5-2 中[9~11]。

1）苯丙氨酸的代谢：进食的苯丙氨酸除小部分用于身体蛋白质的合成外，大部分按主要的代谢途径氧化为酪氨酸。苯丙氨酸氧化为酪氨酸的反应在肝中进行，这个反应是不可逆的。由苯丙氨酸羟化酶（phenylalanine hydroxylase）催化，需要 Fe^{++} 和还原型辅酶 II($NADPH_2$)参与。如果体内缺乏苯丙氨酸羟化酶而致这个反应障碍，便产生一种最常见的氨基酸代谢缺陷，叫做苯酮尿症（phenylketonuria）[9]。

此外，苯丙氨酸还可以由次要的途径代谢，即通过转氨作用生成苯丙酮酸，并进一步代

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

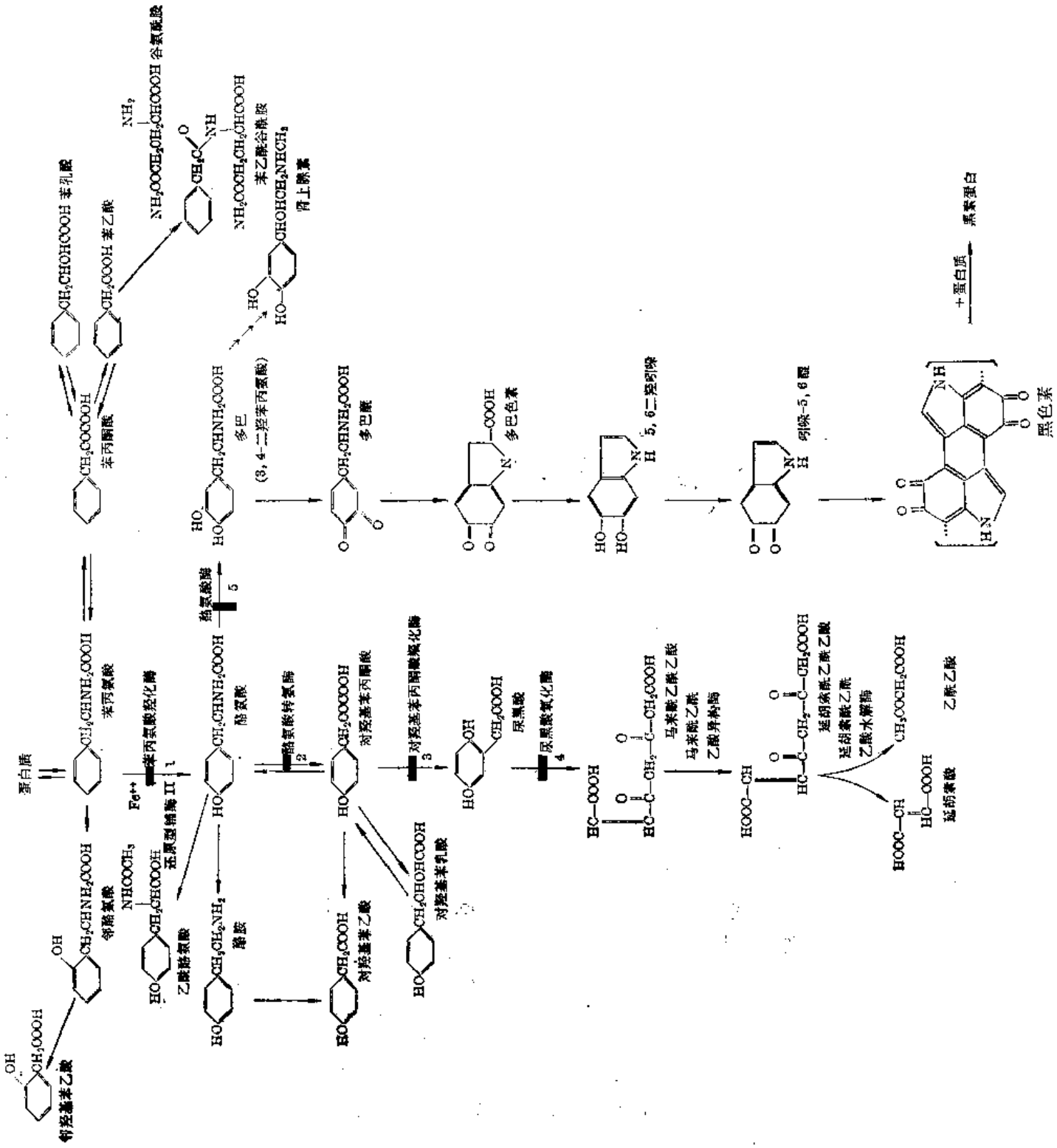


图 5-2 苯丙氨酸和酪氨酸的代谢途径

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

谢为苯乳酸、苯乙酸；或者通过邻位羟化作用而生成邻羟基苯乙酸。

2）酪氨酸代谢的主要途径：体内生成的酪氨酸绝大部分沿着主要的代谢途径进一步分解，即通过与α-酮戊二酸的转氨作用转化成对羟基苯丙酮酸。然后对羟基苯丙酮酸一小部分通过还原作用产生对羟基苯乳酸，或经过脱羧作用生成对羟基苯乙酸；大部分沿着主要的分解途径氧化为2，5-二羟基苯乙酸（尿黑酸）。从酪氨酸转变成尿黑酸过程中的代谢障碍，产生多种酪氨酸代谢疾病[10]。

3）酪氨酸代谢的次要途径：酪氨酸还有多条次要的代谢途径，其中有一条是经酪氨酸酶作用而转化成3,4-二羟基苯丙氨酸（多巴）。多巴是一种重要的代谢中间物，一方面经过一系列的反应合成有重要生理作用的肾上腺素；另一方面，通过氧化和成环化等作用生成氧化产物吲哚-5,6醌，后者互相聚合，生成黑色素。人体内的黑色素是与蛋白质结合成黑素蛋白而存在的。如果缺乏酪氨酸酶，体内便没有色素，这种氨基酸代谢缺陷称为白化病[10]。

4）尿黑酸的代谢：尿黑酸是苯丙氨酸和酪氨酸沿主要代谢途径，通过对羟基苯丙酮酸而生成的一种中间产物。从结构的比较看出，对羟基苯丙酮酸转变成尿黑酸包括环的羟化，侧链的迁移和侧链的氧化脱羧作用。在这个过程中没有任何游离的中间产物。生成的尿黑酸经尿黑酸氧化酶的氧化裂环作用而产生马来酰乙酰乙酸，经异构酶作用为延胡索酰乙酰乙酸，然后分解为延胡索酸和乙酰乙酸，两者又进入三羧酸循环，最终氧化为二氧化碳和水。体内缺乏尿黑酸氧化酶，尿黑酸的代谢便受阻碍，由此便产生一种称为黑酸尿症的代谢缺陷[11]。

应用同位素标记的苯丙氨酸或酪氨酸来测定芳香族氨基酸的苯环和侧链每一个碳原子在代谢中的演变，即用标记的氨基酸和肝制备物一起温育，测定同位素在产物 CO_2、延胡索酸和乙酰乙酸中的分布，试验结果表明延胡索酸的碳原子均来自苯环，而乙酰乙酸的4个碳原子中有2个是从侧链的第2和第3个碳原子衍生而来，另2个则来自苯环。现把芳香族氨基酸在主要代谢途径中碳原子的转换过程表示于图5-3中。

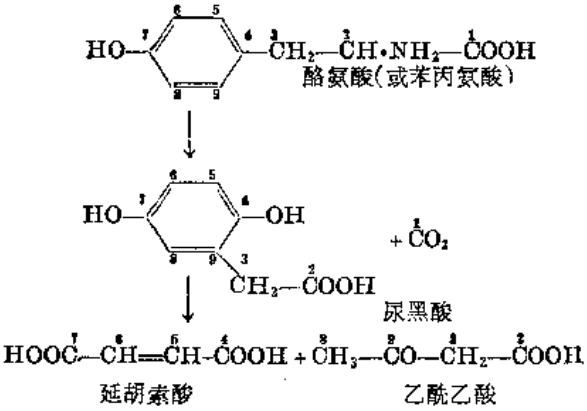


图5-3 芳香族氨基酸代谢中碳原子的转换过程

5.2.1.2. 苯丙氨酸代谢缺陷：苯酮尿症

苯酮尿症（phenylketonuria）是一种遗传性的苯丙氨酸代谢缺陷，首次于1934年发现[12]。因病人尿中排泄大量的苯丙酮酸而得名。由于本病的发病率比较高，而且有特征性的临床症状和生化异常，容易诊断，向来引起人们的注意。每年在全世界主要杂志上发表有关的论文达200多篇，有不少综述和评论[13,18]，国内也有一些研究报告[14~16]，是目前研究得最透彻和治疗效果最好的一种氨基酸代谢缺陷。

近年来除对原先发现的苯酮尿症，即经典型的苯酮尿症（classical phenylketonuria）进行深入研究外，还广泛研究了苯酮尿症的变型或其他的苯丙氨酸代谢缺陷。下面着重介绍经典型的苯酮尿症。

〔临床表现〕 本病婴儿出生时临床上正常，但于出生后第一、二个月开始出现异常症状。包括：（1）皮肤、毛发和虹膜的色素减退，皮肤色白，头发呈赤褐色，约有1/3的病人出现湿疹；也有出现干燥和粗糙的皮肤异常；（2）易流涎，容易出汗，而且汗液有特殊的霉

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

臭或鼠样臭味，常描述为"多汗症"("hyperhidrosis")；(3)大约26%的病人出现痉挛性癫痫，加上轻癫痫发生率可达50%以上；(4)大部分病人表现行为焦躁，肌张力和运动过度，膝、股部屈曲，走路无节制；(5)绝大部分病人严重智能低下，头小畸形(大脑重量约为正常的2/3)，髓鞘形成(myelinformation)缺陷，并有表现为深度中脑损害的脑电图异常；(6)寿命缩短，半数病人的寿命不超过20岁，75%病人于30岁前死亡。

〔代谢缺陷〕

(1) 负荷试验：给正常人进食苯丙氨酸或苯丙酮酸，结果引起血液中的酪氨酸升高，但苯酮尿症患者无此反应(图5-4)。若进食酪氨酸，则苯酮尿症患者和正常人血中的酪氨酸含量均升高，说明在这种病人中苯丙氨酸转变为酪氨酸的代谢是障碍的(图5-2)。应用^{14}C-苯丙氨酸对苯酮尿症患者进行代谢研究，也证实由苯丙氨酸生成的酪氨酸少于10%或根本测不出[17]。

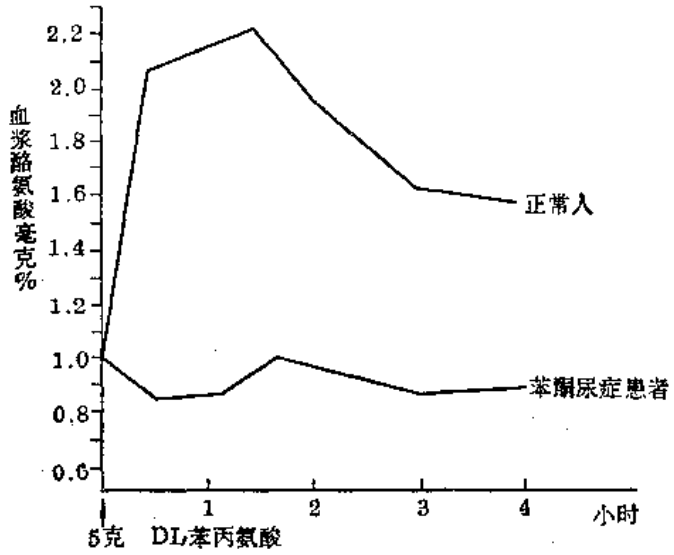


图5-4 摄食苯丙氨酸对血浆酪氨酸的影响

(2) 酶活力测定：穿刺苯酮尿症患者的肝组织，直接测定苯丙氨酸羟化酶的活力，发现患者肝中这种酶的活力是缺乏的，进一步分析还发现苯丙氨酸羟化酶的辅酶和辅助因子在患者肝中均正常存在，加入这些辅助因子对苯丙氨酸羟化酶的活力毫无影响。表明苯丙氨酸羟化酶的缺乏，不在于辅助因子，而是由于酶蛋白本身的缺陷[13]。

〔生化异常〕 由于苯丙氨酸羟化酶缺乏，苯酮尿症患者体内的苯丙氨酸便不能代谢为酪氨酸。这样，苯丙氨酸便在血液和体液中积聚，另外，积聚的苯丙氨酸按次要代谢途径进一步分解(图5-2)，结果体内出现异常数量的次要途径的代谢物，并从尿中大量排出，因此，可采用尿液来鉴定本病患者生化异常。

(1) 血液：患者血浆中苯丙氨酸浓度达15～60毫克/100毫升，比正常值1毫克/100毫升高十几倍到几十倍，其他氨基酸的浓度正常或者降低，因此血浆总α-氨基氮近于正常[10]。

此外血中苯丙酮酸稍有增加，5-羟色胺和肾上腺素含量降低[12]。

(2) 脑脊液：患者的脑脊液中苯丙氨酸浓度显著增加，达7毫克/100毫升，较正常值(0.15毫克/100毫升)升高几十倍。其他氨基酸含量未发现异常。

(3) 尿液：在苯酮尿症病人尿中可测出多种特征性的代谢物数量增加。主要有下面三类：

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

① 苯丙氨酸的衍生物：苯丙酮酸，苯乳酸，苯乙酰谷酰胺等。

② 邻羟基苯丙氨酸的衍生物：邻羟基苯乙酸。

③ 色氨酸的衍生物：吲哚-3-丙酮酸、吲哚-3-乳酸、吲哚-3-乙酸及其结合物吲哚乙酰谷酰胺。

上述代谢物在尿中的排泄量表示于表5-6中：

表5-6 苯酮尿症病人尿中各种代谢物的排泄量

代谢物	苯酮尿症病人（毫克/日）	正常人（毫克/日）
苯丙氨酸	300～750	10～30
苯丙酮酸	1700～2700	微量
苯乳酸	600～1350	微量
苯乙酰谷酰胺	300～2400	250～500
邻羟基苯乙酸	140～560	<1
吲哚酸	100～400	<20

〔病因分析〕 苯酮尿症的临床症状和生化异常可归纳为三个方面：

（1）皮肤、毛发色素变浅，并常有湿疹等皮肤病。

（2）体内积聚并排泄大量的苯丙氨酸及其有关的次要代谢途径的产物。

（3）各种神经学症状和精神缺陷。这些都可归因于原发性的苯丙氨酸羟化酶缺乏，引起苯丙氨酸在体内的大量积聚而产生的一系列异常：

① 由于血液及体液中苯丙氨酸的过剩而竞争性抑制酪氨酸酶，因而酪氨酸转化为多巴的反应就受到阻碍（图5-2）。多巴是酪氨酸合成肾上腺素和黑色素的中间物，酪氨酸代谢的障碍结果使患者体内肾上腺素和黑色素的生成减少。若采用限制苯丙氨酸的饮食，避免过剩的苯丙氨酸抑制酪氨酸酶活力或者单纯增加酪氨酸的摄食以克服苯丙氨酸对酪氨酸的竞争抑制，均能使黑色素生成恢复正常[12,16]。黑色素的作用为保护皮肤免受紫外线的辐射，它的减退可引起皮肤的敏感性而致湿疹或皮肤粗糙等异常。

② 另外体内大量的苯丙氨酸除直接按次要的代谢途径分解为邻羟基苯乙酸等外，还通过苯丙酮酸代谢为苯乳酸、苯乙酸和苯乙酰谷酰胺，这些代谢产物的肾阈（renal threshold）都很低，所以大量从尿中排泄出来。由于尿或汗中有大量的苯乙酸而发出霉臭或鼠臭气味。

至于吲哚丙酮酸、吲哚乳酸和吲哚乙酸等色氨酸转氨作用的产物排泄为何也增加呢？目前一般认为是由于苯丙氨酸或苯丙酮酸的过量刺激了色氨酸转氨酶的活力，由于转氨基作用加速的结果，生成的吲哚酸便显著增加。但和刺激转氨酶的作用相反，苯丙氨酸及其代谢物（特别是苯乙酸和邻羟基苯乙酸）的过多会对5-羟色氨酸脱羧酶产生抑制作用，因而患者血中及脑中5-羟色胺的生成明显降低[10]。

③ 关于患者的智力迟钝和各种神经学异常与代谢缺陷的关系有着各种不同的假说。可能体内大量积聚的苯丙氨酸，竞争抑制了酪氨酸和其他氨基酸转运到大脑，而产生对大脑发育的有害作用[13]；也可能由于脑中生成的5-羟色胺数量减少而影响大脑的正常发育和功能[18]。还有认为智力迟钝是由于髓鞘（myelin）生成的缺陷[18]。对实验性的大鼠苯酮尿症的研究证明，大鼠的学习能力不受脑中5-羟色胺或单胺类变化的影响，但与髓鞘的生成有平行的关系[19]。

〔遗传〕 本病发病率约为1/15,000～1/18,000[20]，分布世界各地。各种族的发病率有所不同，白人发病率高（可高达1/4000），犹太人和黑人发病率低（约1/300,000），此病约占精神病人的1%左右[12,13]。

本病按常染色体隐性遗传。两性发病率几乎相等，8.33%的家族有亲婚史，并且常在一个家族中发现同胞患者，双生子的分析证明一卵双生性状一致，二卵双生不一定[12]。上海曾对本病的9个家系进行分析，证明符合

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

常染色体隐性遗传[15]。

本病的杂合子(即只有一个缺陷基因的个体)在正常的情况下没有临床症状和生化异常，但当按0.1克/公斤剂量口服L-苯丙氨酸后，杂合子血清中苯丙氨酸浓度显著升高，为正常人的1.8倍，并能维持较长的时间[16]。说明杂合子代谢苯丙氨酸的能力降低(图5-5)。

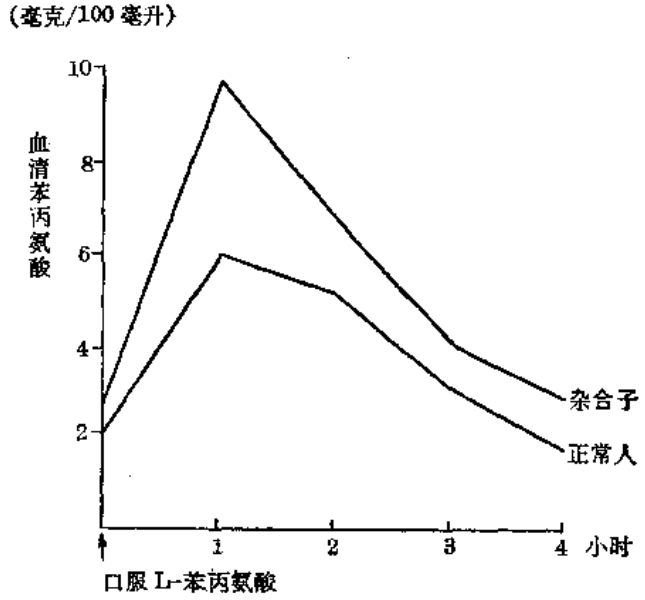


图5-5 苯丙氨酸耐量试验

〔诊断〕 根据本病的临床症状和下面的实验检查可作出诊断：

(1) $FeCl_3$ 试验：加几滴5%的 $FeCl_3$ 溶液到5毫升新鲜尿中，阳性反应标本于2～3分钟后出现橄榄绿色，1～2小时后颜色逐渐消失。颜色的产生是由于 Fe^{3+} 与苯丙酮酸的烯醇基螯合作用的结果，但当尿中苯丙酮酸的浓度低于0.2毫克/毫升时反应就不灵敏。因此本法宜用新鲜尿以防苯丙酮酸的分解。另外，患者尿中排出的苯丙酮酸数量可能在出生后六星期内查不出来，所以此法于出生六星期后检查较稳当。

(2) 血浆苯丙氨酸含量测定：用纸层析或其他生化技术测定血中苯丙氨酸浓度，正常人浓度为1～2毫克/100毫升，而患者高达15～60毫克/100毫升。本病患者血中苯丙氨酸生后1～2天即上升，此法适用于早期的诊断。

(3) 负荷试验：禁食一夜后按0.1克/公斤喂给L-苯丙氨酸，若血中苯丙氨酸明显升高而酪氨酸不升高者，说明存在苯丙氨酸转变为酪氨酸的代谢缺陷。按此法检查患儿的双亲，如果血中苯丙氨酸比正常人明显升高的，可确诊婴儿为此病患者。

(4) 尿液生化分析：测定尿中苯丙氨酸及其代谢物，特别是苯丙酮酸、苯乳酸、邻羟基苯乙酸的含量，患者明显升高(表5-6)。

此外，目前已发展了一种细菌抑制检验法(bacterial inhibition assays)用来普查本病的患儿[21]，即用可以抑制细菌生长的 β-2-噻嗯丙氨酸饱和的琼脂培养基培养枯草杆菌，再把吸有血(或尿)的小滤纸圈放在培养基上。由于苯丙氨酸是 β-2-噻嗯丙氨酸的专一性对抗物，所以若存在苯丙氨酸将促进细菌在这个区域内生长，表示阳性反应。另外，国外市场上已有一种铁试纸(ferric test paper)出售，可用作尿液的灵敏而方便的定性测定。

〔治疗〕 根据本病的病因为苯丙氨酸羟化酶缺乏而引起苯丙氨酸的过量积聚，故目前普遍采用限制苯丙氨酸的饮食疗法，并已成功地治疗了大量的苯酮尿症病人。

苯丙氨酸是一种必需氨基酸，饮食的控制需供给足够生长发育所需的苯丙氨酸，但不超过需要量，一般从出生后头二个月的50毫克/公斤/日，逐渐减少到二岁时的25毫克/公斤/日。在治疗期间需重复检查血清的苯丙氨酸浓度，浓度控制在3～10毫克/100毫升的范围内，目前国外市场上已有多种配制好的婴儿食物出售[22]，可方便地用来治疗患儿。

由于本病患者出生时正常，只是出生后才因代谢的缺陷，损害大脑的发育，因此治疗应于生后头三个月开始，在这个时期治疗的患者智力发育完全正常，毛发变黑，性情急躁，癫痫，行为不安定和湿疹等症状得到改善，苯

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

丙氨酸的代谢物含量恢复正常，尿的鼠臭样气味消失。但六个月以后治疗者，因大脑发育已严重受到损害，治疗没有效果。

饮食治疗应于何时终止目前尚未定论，一般认为需维持到六岁左右[9]，而且怀孕期间的女性患者尚需控制苯丙氨酸的饮食，以免对胎儿的发育产生有害的影响。

5.2.1.3. 苯丙氨酸代谢的其他缺陷 苯丙氨酸的代谢缺陷除上述的典型苯酮尿症外，近十多年来还发现了几种不同的遗传突变型，必须正确鉴别诊断，以保证合理地进行治疗。特简述如下：

1) 轻型苯酮尿症(mild phenylketonuria)：本症患者在正常的饮食条件下(摄食苯丙氨酸超过2500毫克/日)，发现出典型的苯酮尿症的临床症状和生化异常；但和典型苯酮尿症不同，病人对苯丙氨酸的耐受能力较高，在饮食500毫克/日苯丙氨酸的情况下，患儿血浆苯丙氨酸浓度不升高，甚至当血浆的苯丙氨酸浓度高达30%时，仍不能生成苯丙酮酸[28]。说明患者有残余的苯丙氨酸羟化酶活力。

本症杂合子的表型和典型苯酮尿症杂合子没有差别，按常染色体隐性方式遗传，并可能是在经典苯酮尿症的同一个基因位点上所发生的不同突变[10]。

患者若早期作限制苯丙氨酸饮食的治疗，能正常发育，不出现任何临床症状和生化异常。

2) 暂时性苯酮尿症(transient phenylketonuria)：出生时婴儿表现与典型苯酮尿症相同的临床症状，血浆苯丙氨酸浓度超过20毫克/100毫升，尿中有大量的苯丙酮酸排出，但随着婴儿的发育，患者对苯丙氨酸的耐量逐渐增高，到几个月或几岁时，能耐受正常的饮食而不出现苯酮尿症的生化性状。此时若进行苯丙氨酸负荷试验，则出现经典苯酮尿症杂合子的生化反应[24]。

本症可能是经典苯酮尿症的非等位基因突变，也可能是同一位点的另一种突变型。患者早期需进行苯丙氨酸的限制饮食，并应与经典的苯酮尿症作鉴别诊断，以便当病人对苯丙氨酸的耐量正常后及时停止饮食治疗[9]。

3) 持久性高苯丙氨酸血症(persistent hyperphenylalaninemia)：本病患者一生中血浆苯丙氨酸浓度表现持久性的升高，通常为4～16毫克/100毫升，尿中虽有苯丙氨酸次要途经的代谢物的排泄，但较经典的苯酮尿症明显减少[25]。本症为苯丙氨酸羟化酶活力降低所致，可能为经典苯酮尿症的非等位基因突变，属于良性疾病，患者发育正常，不需治疗[10]。

4) 新生儿的高苯丙氨酸血症(neonatol hyperphenylalaninemia)：出生后暂时性的血浆苯丙氨酸浓度升高，达4～12毫克/100毫升，这种生化异常限于婴儿时期，以后逐渐恢复到正常的血浆苯丙氨酸水平。本病常见于早产婴儿中，可能为苯丙氨酸羟化酶成熟延迟所致，不需治疗[9]。

5.2.1.4. 酪氨酸代谢缺陷 在酪氨酸转变成尿黑酸的主要途径中，已发现有多种代谢缺陷。这些病的特征是因酪氨酸代谢的异常而在尿中排泄大量的酪氨酰化合物，较多见的是酪氨酸血症(tyrosinemia)。

酪氨酸血症于1956年发现[26]，又称为I型酪氨酸血症(tyrosinemia type I)、遗传性酪氨酸血症(hereditary tyrosinemia)、先天性酪氨酸代谢病(tyrosinose congenitale)和先天的肝肾功能障碍(inborn hepatorenal dysfunction)等[27]。

〔临床特征〕 常见的症状是呕吐、腹泻、消瘦、呼吸困难并伴有出血、水肿、脱水、肝结节性硬变和肾损害等，部分患者表现智力迟钝。

本病有急性型和慢性型。急性型病程急剧，出生后第一个月出现症状，若不治疗常于第3～8个月内因肝衰竭死亡。慢性型发病迟缓，寿命较长，有抗维生素D佝偻病和异常高的肝癌发病率。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

〔生化异常〕

(1) 血清：患者血清中酪氨酸和甲硫氨酸浓度明显升高。急性型患者血清中羟脯氨酸、苏氨酸、丝氨酸、脯氨酸、丙氨酸、胱硫醚、苯丙氨酸、乙醇胺和组氨酸的含量也增加[27]。

(2) 尿：本病生化异常最显著的特征是尿中除排泄苯丙酮酸外，还有苯乙酰谷氨酰胺，其中最重要的是苯乳酸(对羟和邻羟苯乳酸)。此外还表现多种肾小管缺陷并发高磷酸盐尿症(hyperphosphaturia)、葡萄糖尿(glucosuria)、蛋白尿(proteinuria)和高氨基酸尿症(hyperamino aciduria)。尿中过量排泄的氨基酸包括酪氨酸、脯氨酸、苏氨酸、丙氨酸、甘氨酸、苯丙氨酸、α-氨基丁酸、异亮氨酸、丝氨酸、亮氨酸、门冬氨酸、甲硫氨酸和乙醇胺等[27]。

(3) 脑脊液：脑脊液中苯丙氨酸的量大大增加，含量约 7 毫克/100 毫升。

〔病因分析〕 本症患者表现高酪氨酸血症、酪氨酰尿症和肝、肾障碍，因此推论是遗传性的对羟基苯丙酮酸羟化酶缺失(图5-2)，引起酪氨酸代谢紊乱而致肝肾损害。酶活力测定证实患者缺乏肝对羟基苯丙酮酸羟化酶[28]。并且当限制病人的苯丙氨酸和酪氨酸饮食后，能改善肾小管缺陷和某些临床症状。

但新生儿的酪氨酸血症和高酪氨酸血症患者也有显著的血清酪氨酸升高和酪氨酰尿，而没有肝肾的病理变化。此外，发现患者肝中甲硫氨酸活化酶、胱硫醚合成酶、酪氨酸转氨酶和苯丙氨酸羟化酶活力都降低[29]，说明本病的病因可能不是单纯由于对羟基苯丙酮酸羟化酶缺陷，但原发的代谢缺陷目前还不清楚。

〔遗传和诊断〕 酪氨酸血症是最常见的一种酪氨酸代谢缺陷，分布世界各地，高发地区发病率达 1/1000。本病按常染色体隐性遗传。急性型和慢性型可同时出现在一个家族中，说明这两种类型仅仅是同种突变基因的不同临床表现[10]。

本病慢性型清楚地表现肝硬变、酪氨酸血症、甲硫氨酸血症、酪氨酸尿、广泛性氨基酸尿、葡萄糖尿、蛋白尿、高磷酸盐尿症伴有抗维生素D佝偻病，可据此作出诊断。

急性型患者的临床和生化异常和遗传性的果糖血症及遗传性的半乳糖血症十分相似，需作酶活力测定鉴别，或分别采用果糖、乳糖、苯丙氨酸和维生素C作耐量试验，并根据治疗效果来鉴别诊断[30]。

〔治疗〕 限制苯丙氨酸和酪氨酸饮食可成功地克服肾小管损害，使肝硬化减轻，生化异常得到纠正，配合大剂量的维生素D (10,000～50,000IU/日)可治愈佝偻病。饮食治疗的药方，商业上已有成品出售，可供本病方便的治疗[32]。

除了酪氨酸血症外，还有一些其他类型的酪氨酸代谢缺陷，而产生多种酪氨酸代谢病：高酪氨酸血症[31]、酪氨酸代谢病[27]和新生儿酪氨酸血症[10]。但是这些疾病比较罕见。它们的鉴别诊断，可参阅附录II。

5.2.1.5. 黑酸尿症 (alcaptonuria) 黑酸尿症是人们最早认识的一种代谢缺陷病[33]，患者缺乏尿黑酸氧化酶，尿黑酸(homogentisic acid)从尿中排出。含有尿黑酸的尿液，在空气中放置后，因有逐渐变黑的特征而称为黑酸尿。黑酸尿症的研究论文已有数百篇，国内也有一些报道[24~26]。

〔临床特征〕 本病有三个主要特征[11]：

(1) 黑酸尿(homogentisic aciduria)：病人出生后尿中便含有大量的尿黑酸并和饮食摄入的苯丙氨酸和酪氨酸的量成正比，据国内资料为 1.5～3.6 克/24 小时尿[35,36]。尿黑酸氧化为类黑色素产物 (melaninlike product) 的过程为碱化加速，所以用肥皂洗患儿的尿布反而染上颜色。

黑酸尿是本病在童年的唯一症状，但大部分患者这种现象常看不到，因为尿液在酸性 pH 的条件下，几个钟头也不变黑，而且维生素C有保护尿黑酸不被氧化的作用，婴儿食

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

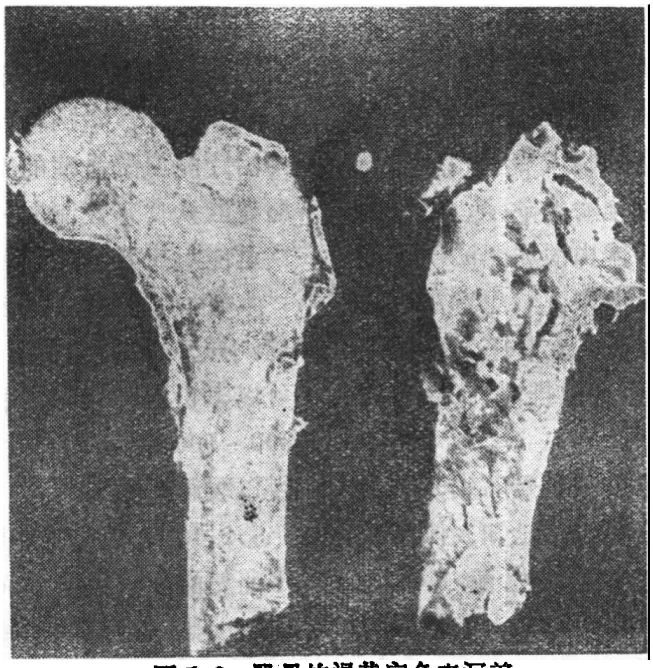


图 5-6 股骨的褐黄病色素沉着

进较大量的维生素 C 时，黑化(darking)症状也不易出现。

黑酸尿症状终生保持，有些患者因汗液有尿黑酸可把衬衫的腋下部位染上颜色。

(2) 褐黄病 (ochronosis)：由于尿黑酸生成的黑素长期沉积，所以三十岁以上的患者的结缔组织多染上灰到黑色，尤其是耳廓、巩膜、软骨，肌腱和韧带等部位。因在显微镜下显褐黄色，故称为褐黄病(图 5-6)。

皮肤和体内各器官包括肾、肺、心脏和血管内膜也有轻度的色素沉着斑，显微镜下可见到色素呈颗粒状或均匀地沉着于细胞内和细胞间。

(3) 关节炎：年老的患者常并发关节炎，称为褐黄病关节炎(ochronotic arthritis)，受累的关节通常是髋关节和膝关节，有时也影响肩关节。临床上和风湿性关节炎相似，几乎总有一个急性炎症期，以后表现明显的活动受限，并在腰骶部出现关节强硬，严重的于晚年卧床不起。

X 线检查和骨关节炎相似，主要表现为腱鞘、滑膜、滑膜囊和椎间盘的广泛钙化。发病率和严重程度男性比女性高。

除上述症状外患者常易并发心脏病，心肌梗塞是本症患者死亡的普遍原因。

本病按常染色体隐性遗传，遍及全世界，但正确的发病率尚未确定。

〔病因分析〕

(1) 代谢缺陷：本病患者除排泄大量的尿黑酸外，没有其他生化异常。

尿黑酸是苯丙氨酸和酪氨酸在肝脏中氧化为延胡索酸和乙酰乙酸过程中的一种中间物。在正常人中尿黑酸由肝脏的黑尿酸氧化酶进一步氧化分解 (图5-2)，尿黑酸氧化酶主要存在于肝中，少量存在于肾中。早在本世纪初就已经认识到本症患者是因肝脏先天性缺乏分解尿黑酸的酶所致[83]，应用生化技术分析了本症患者和正常人肝脏中与酪氨酸代谢有关的各种酶的活力，证明是缺乏肝尿

表 5-7 尿黑酸症患者肝中酪氨酸氧化酶的活力

酶	酶活力(氧化基质) 微克分子/小时/克肝	
	正常人	病 人
酪氨酸转氨酶	36	32
对羟基苯丙酮酸氧化酶	67	46
尿黑酸氧化酶	268	<0.048
马来酰乙酰乙酸异构酶	960	780
延胡索酰乙酰乙酸水解酶	288	222

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

黑酸氧化酶，分析的结果列于表5-7中[11]。

在尸体解剖获得的肾组织标本中也发现患者的尿黑酸氧化酶是缺乏的[11]。

(2) 发病原因：本病的临床症状和生化异常可以归因于尿黑酸氧化酶的缺陷。由于缺乏尿黑酸氧化酶，患者体内的尿黑酸便不能进一步分解代谢而排泄出来。给患者静脉注入 ^{14}C 标记羧基的尿黑酸，结果有90%以上不变地从尿中排出(对照者只排泄3.2%)，因此患者出现黑酸尿症状。

褐黄病的色素是由尿黑酸多聚而成，和由多巴生成的黑色素十分相似。已知人体皮肤和软骨中有一种尿黑酸多酚氧化酶 (homogentisic acid polyphenoloxidase)，它把尿黑酸氧化为褐黄病色素[87]。目前认为可能正是这种色素在结缔组织中沉积，并发生化学反应，改变组织的组分，导致褐黄病和褐黄病关节炎[11]。此外，色素在心脏的异常沉积可能也是本病常并发心脏疾病的原因。

〔诊断和治疗〕

(1) 诊断：本病的早期发现往往是因尿布染上黑褐色。进一步可根据尿黑酸的还原特征作实验诊断[88]。现简介如下：

① 患者尿液暴露于空气中，从接近空气的表面开始逐渐变黑，直到全部尿液均成为黑褐色。加入碱性物质变化大大加速。

② 患者尿液加入斑氏 (Benedict) 试剂(碱性铜试剂)，因尿黑酸还原碱性铜试剂而产生橙色沉淀，而且尿黑酸本身发生黑化使溶液变成褐色。

③ 患者尿液加入米隆氏 (Millon) 蛋白试剂，因尿黑酸的羟苯基还原硝酸汞，产生柠檬色沉淀，加热后沉淀变成红色。

④ 患者尿液0.5毫升，加饱和硝酸银溶液5毫升，因尿黑酸还原硝酸银，溶液立即变成黑色。

⑤ 和上面的原理相同，以氢氧化钠碱化的尿液，滴到感光照相纸上，因银被还原使照相纸变黑色。

上述的尿黑酸定性试验，可进一步用纸层析和特异的酶学方法来验证[11]。

(2) 治疗：本病目前尚无特殊的疗法。可按治疗酪氨酸血症的方法，限制苯丙氨酸和酪氨酸饮食来控制尿黑酸的产量，但长期限制可能对患者的生长发育不利。

本病的主要危害是因尿黑酸氧化生成色素，引起褐黄病和关节炎，大剂量的维生素C可以阻止这种氧化作用，目前广泛采用口服300～500毫克/日维生素C，部分患者症状得以缓解[11]。

5.2.1.6. 白化病(albinism) 白化病是由于酪氨酸生成黑素 (melanin) 的代谢障碍而引起的黑素系统的遗传病，特征为皮肤、毛发和眼睛明显缺乏黑素。由于白化的特征引人注目，因此对本病的研究和黑酸尿症一样，已有长远的历史，但因为黑素的生成相当复杂，白化病的发病机制近十多年来才逐步弄清。为讨论方便起见，我们先介绍人体的黑素生成。

〔黑素的生成〕

(1) 黑素生成的部位：人体皮肤的颜色主要决定于色素的多少，色素由黑素细胞(melanocyte)合成。黑素细胞是一种特殊的、专门的、树枝状的细胞，在个体发育中起源于神经嵴(neural crest)，随着胚胎的发育而移到外周部位，分布于皮肤的毛球、真皮和表皮交界处。

黑素细胞中有一种细胞器叫黑素体 (melanosome)，黑素就在黑素体里面生成。黑素合成后，黑素体经由黑素细胞树枝状突进入到周围的角化细胞(keratinocyte)中。角化细胞本身不能合成黑素，只能从黑素细胞获得黑素颗粒。这样，黑素细胞和邻近的一群角化细胞便构成一种功能和结构单位，叫"表皮黑素单位"("epidermal melanin unit")(图5-7)。

人体表皮的一定部位，黑素细胞的数目是十分恒定的。因此肤色的种族差异和个体差异，并不依赖于黑素细胞的数目，而仅仅取决

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

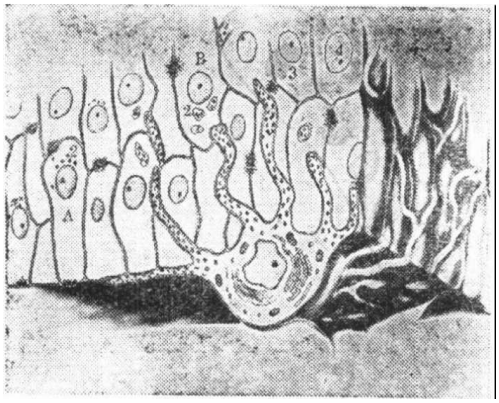


图 5-7 表皮黑素单位的模式图

黑素细胞的功能是向不能生成黑素体的角化细胞提供黑素颗粒。从图中看出黑素体覆盖角化细胞的细胞核，可免受太阳辐射。A 黑素体独个分散存在 B 黑素体集聚成群 1.黑素细胞 2.黑素体 3.角化细胞 4.细胞核

于这些细胞产生的色素多少。从黑素细胞进入到角化细胞的黑素体，覆盖在细胞核周围，保护细胞核免受太阳辐射的损害。黑人或澳洲人的角化细胞中，黑素体一般是独个分散存在(图 5-7A)，而在黄种人或白种人中，黑素体则集聚成群(图 5-7B)[88]。

(2) 黑素的生物合成：黑素合成的生化过程已在本节的开头关于芳香族氨基酸的代谢中讨论过。黑素生成所发生的一系列化学反应都在黑素体内进行，反应需要酪氨酸酶催化(图5-2)。近代的观点认为酪氨酸酶由黑素细胞的核糖体合成，以一种可溶性的形式通过内质网传递给高尔基器，最后转移到黑素体。于是随着黑素体的发育而进行一系列合成黑素的生理生化反应。

黑素体的发育，根据电子显微镜下所看到的特征区分为四个不同的阶段（图 5-8)：

阶段 I：一种球形的小泡，有清晰的外膜，缺乏一定的内部结构。

阶段 II：一种卵形的细胞器，内有很多膜丝 (membranous filament) 交叉相连，此时酪氨酸聚集在交连的基质上。

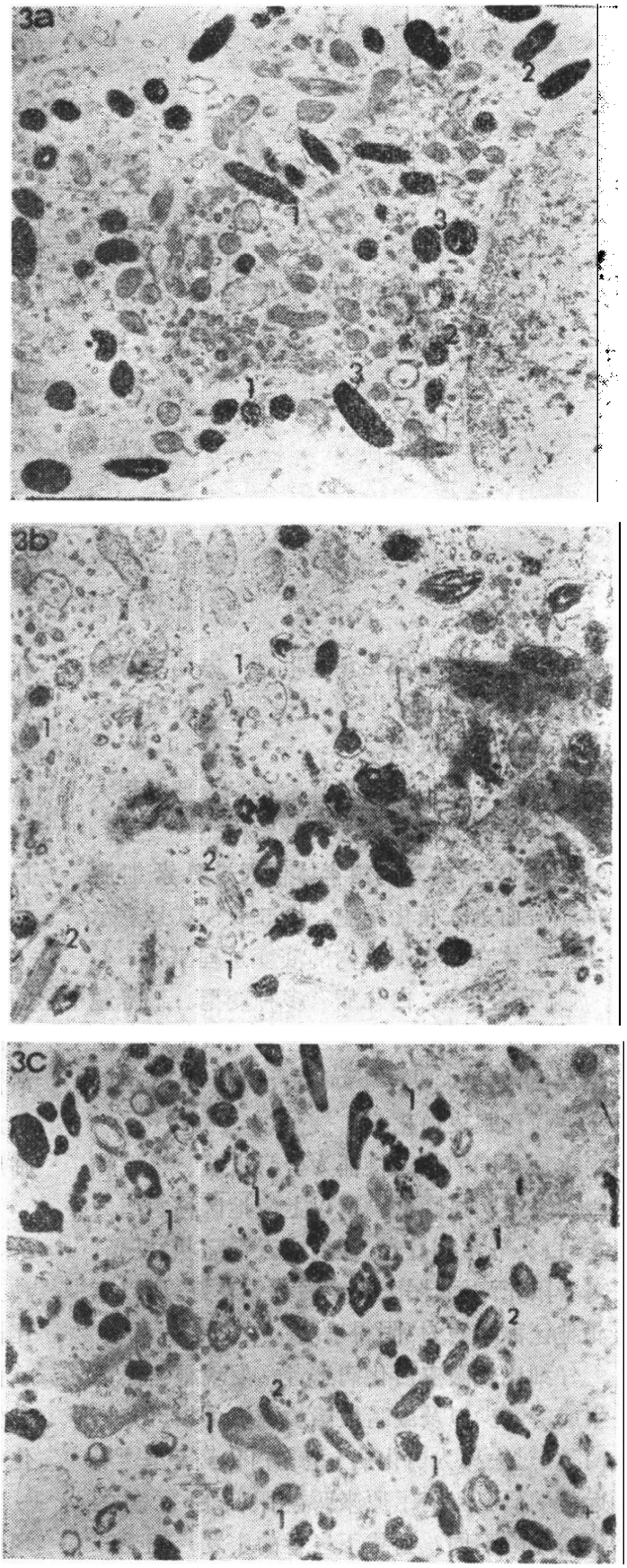


图 5-8 黑素细胞中黑素体的发育

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

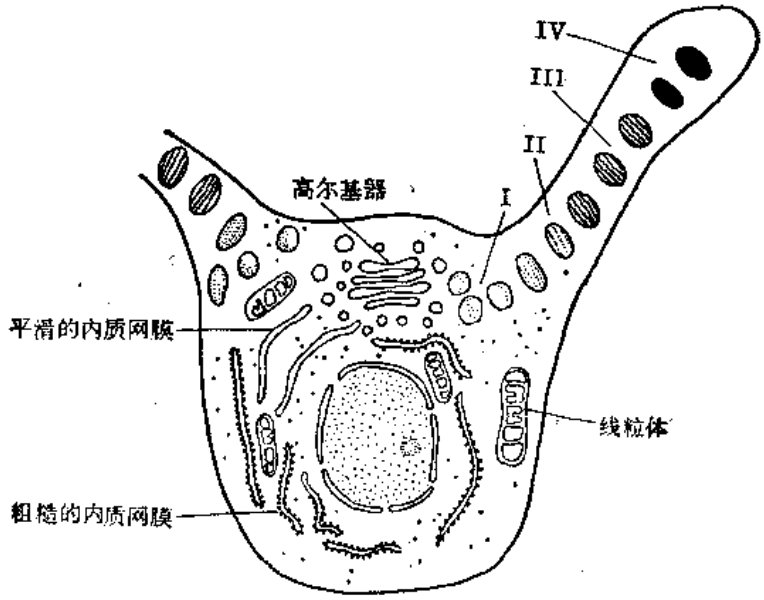


图 5-9 黑素细胞的模式图
I～IV 黑素体演变的四个阶段

阶段 III：一种卵形的细胞器，内部结构似阶段 II，此时可看到开始合成黑素，并沿着黑素体内的纤维沉积。

阶段 IV：一种卵形的细胞器，内部沉积大量的黑素而无法分辨其内部结构。

阶段 IV 的成熟的黑素体便通过黑素细胞的轴突而进入角化细胞。图 5-9 模式地表示出黑素体在黑素细胞内的演变过程[39]。

〔临床症状〕 白化病有多种变型。最普遍是全身皮肤和眼睛都缺乏色素的白化病，叫眼皮白化病(oculocutaneous albinism)。下面主要讨论眼皮白化病。

本病共同的临床特征为全身皮肤、毛发和眼睛黑素明显降低，所以上海地区称本病为“羊白头”；常有散光、远视或近视症状，畏光，对着阳光流泪，阴天和夜晚感觉良好，所以东北地区称本病为“阴得乐”。

仔细比较眼皮白化病患者，发现根据黑素生成的多少以及眼睛缺陷的程度可以区分为两类，过去称为白化病 I 型和白化病 II 型[40]。近代的研究弄清了原来两类眼皮白化病的代谢缺陷不同，当拔下患者的头发，把毛球(hair bulbs) 和含有酪氨酸的溶液孵育，白化病 I 型毛球不能变黑，证明缺乏酪氨酸酶，所以目前称为酪氨酸酶阴性的眼皮白化病(tyrosinase-negative oculocutaneous albinism)；白化病 II 型的毛球孵育后变黑，证明有酪氨酸酶存在，叫做酪氨酸酶阳性的眼皮白化病 (tyrosinase-positive oculocutaneous-albinism)。

酪氨酸酶阴性型患者白化的程度是完全的，缺陷终生保持，毛发和皮肤的色素不会随年龄增长而变黑。酪氨酸酶阳性型患者，因有活性的酪氨酸酶，皮肤、毛发和眼睛有一定的色素，并随年龄而增加。两类眼皮白化病人临床症状的差别列于表 5-8。

〔遗传〕 本病的发病率为 1/10,000～1/20,000，分布于全世界各种族，在白种人和黄种人中，酪氨酸酶阴性的眼皮白化病发病率比阳性的高，黑人则相反。

两类眼皮白化病属于不同基因位点的常染色体隐性遗传，因此两个不同类型的眼皮白化病人结婚可生育出正常的小孩[41]。

〔病因分析〕 对患者的真皮进行检查，发现两类眼皮白化病人黑素细胞的数量和分布都正常，说明黑素的缺乏不是由于黑素细胞

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 5-8 两类眼皮白化病比较

症　　状	酪氨酸酶阴性型	酪氨酸酶阳性型
眼睛颜色	灰、蓝色	黄、褐色
毛发颜色	白色，终生不变	黄白色随年龄增加而变深
皮肤颜色	粉 红 色	粉红色到奶油色
色素痣或雀斑	没　　有	可能存在或者很多
虹　　膜	无 色 素	色素沉着随着年龄而增加
眼球震颤	有	较轻或没有
皮肤敏感性	晒太阳部位出现皱纹	晒太阳部位雀斑增加
血清氨基酸水平	正　　常	降低或正常

减少[39]。

毛球孵育试验表明，酪氨酸酶阴性型患者因毛球不能生成黑素，所以其病因可能是由于黑素细胞缺乏酪氨酸酶；而酪氨酸酶阳性患者，因加入酪氨酸后毛球能变黑，说明黑素生成的缺陷是由于黑素体内缺乏生成黑素的基质酪氨酸。给患者进食酪氨酸，血中酪氨酸水平显著升高，但不能矫正黑素生成的缺陷，而当剥去表皮的角质层后，再敷上酪氨酸，便可以诱发黑素合成，这表明可能是由于患者缺乏"渗透酶"("permease")，所以酪氨酸不能进入黑素体内[39]。

由于两类白化病的病因不同，故缺陷的程度也有差别。电镜检查发现酪氨酸酶阴性型患者黑素细胞内只有阶段 I 和阶段 II 的黑素体，没有黑素沉积；而酪氨酸酶阳性型患者的黑素细胞内存在很多阶段 II 和阶段 III 的黑素体，偶尔也含有完全成熟的阶段 IV 的黑素体，所以患者的皮肤和眼睛有部分的色素。

〔诊断和治疗〕 本病特征明显，临床体检即可明确诊断。

本病目前尚无有效疗法。通过遗传工程将来可望从基因的矫正方面进行根治。

5.2.2. 支链氨基酸代谢缺陷(defect of branched chain amino acid metabolism)

支链氨基酸包括缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸，是因为在它们的长碳链上连接了一个甲基支链而命名的。这三种氨基酸都是必需氨基酸，在体内有着许多共同的代谢途径。下面介绍支链氨基酸的代谢及代谢缺陷病。

5.2.2.1. 支链氨基酸的代谢　支链氨基酸代谢途径表示于图 5-10[42]。代谢的主要步骤包括：①支链氨基酸经转氨作用生成支链酮酸；②支链酮酸经氧化脱羧作用变成同源的支链脂肪酸；③支链脂肪酸的进一步分解代谢。这里我们着重介绍它们的转氨作用和氧化脱羧作用。

1) 转氨作用：支链氨基酸分解代谢的第一步是转氨基作用(transamination)。在人体组织中，这种转氨作用由转氨酶 (transaminase)催化，把支链氨基酸上的 α 氨基转到 α 酮戊二酸上，而使缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸分别转变为 α-酮异戊酸 (α-ketoisovaleric acid)、α-酮异己酸(α-ketoisocaproic acid)和 α-酮基 β-甲基戊酸(α-keto-β-methylvaleric acid)，吡哆醛磷酸盐是这个反应的辅酶。

至于这三种支链氨基酸的转氨基作用是否由同一种转氨酶来完成的问题，尚未定论，有人从猪心分离出一种转氨酶能以三种支链氨基酸作为底物[43]，但通过缬氨酸的一种代谢缺陷高缬氨酸血症的分析证明，此病的代谢缺陷只限于缬氨酸的转氨作用[44]，因此有人认为可能哺乳动物有两种支链氨基酸转氨酶，一种是特异性较少的（如猪心中分离出的）转氨酶；另一种是高度特异的(如高缬氨酸血症中缺陷的)转氨酶[42]。

2) 脱羧作用：转氨作用生成的三种 α-酮酸进一步通过氧化脱羧作用而分别代谢为异丁酰辅酶 A、异戊酰辅酶 A 和 α-甲基丁酰辅

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

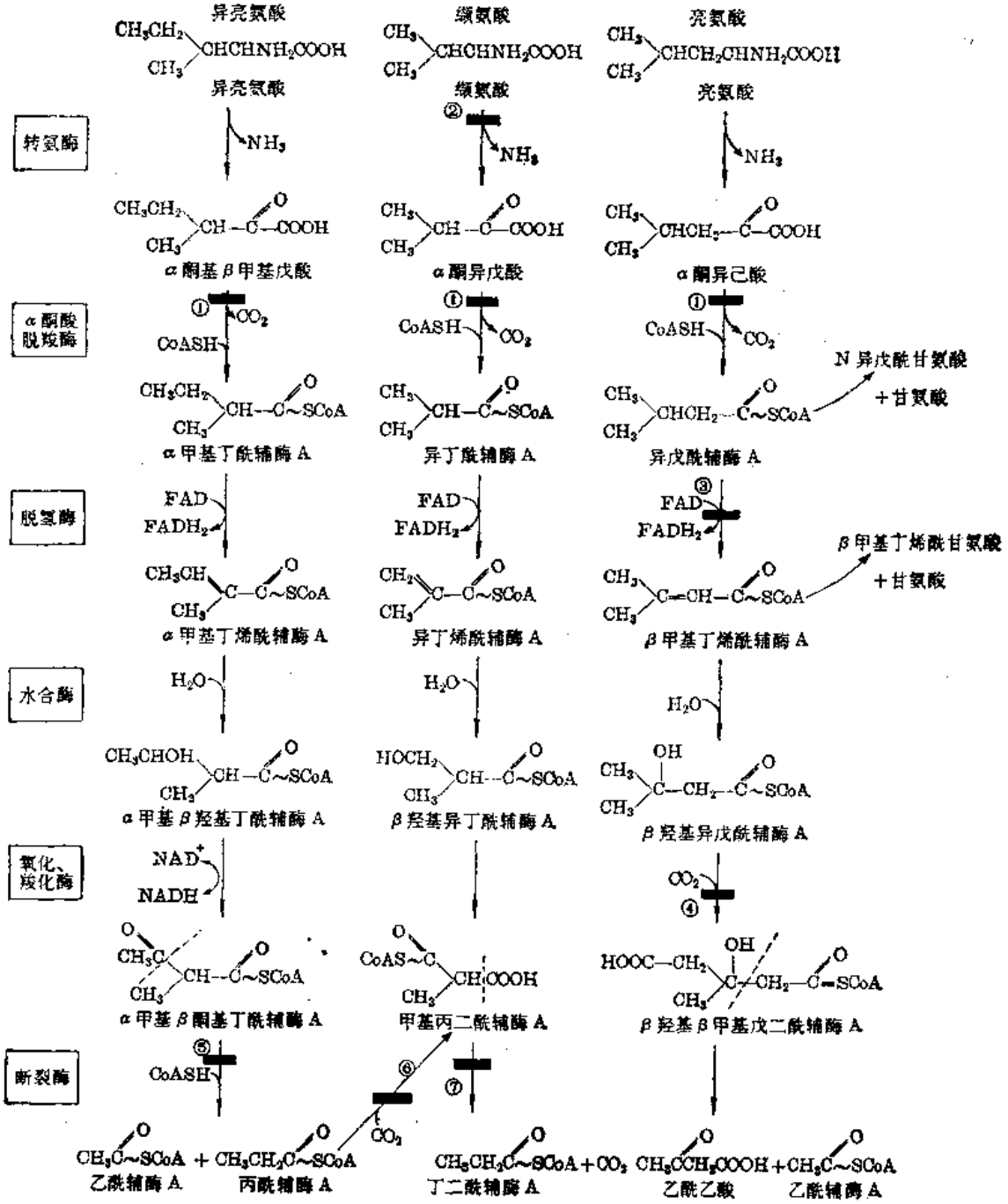


图5-10 支链氨基酸的代谢途径

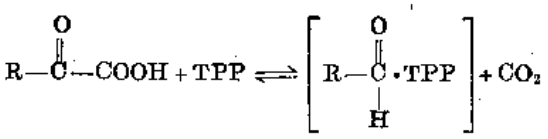
代谢缺陷：①枫糖尿症（α酮酸脱羧酶缺陷） ②高缬氨酸血症(缬氨酸转氨酶缺陷) ③异戊酸血症（异戊酰辅酶A脱氢酶缺陷） ④β羟基异戊酸尿症或β甲基丁烯酰甘氨酸尿症(β羟基异戊酰辅酶A羧化酶缺陷） ⑤α甲基β羟基丁酸血症(β酮硫醇酶缺陷） ⑥丙酸血症(丙酰辅酶A羧化酶缺陷） ⑦甲基丙二酸血症（甲基丙二酰辅酶A变位酶缺陷）

酶A(图5-10)。这是一个非常复杂的反应，由高分子量的多酶系统（multienzyme system）完成。这个反应需要硫胺素焦磷酸(thiamine pyrophosphate，简称TPP)、硫辛酸(lipoic acid)和辅酶A等辅助因子参加，并涉及一系列复杂的生化反应：

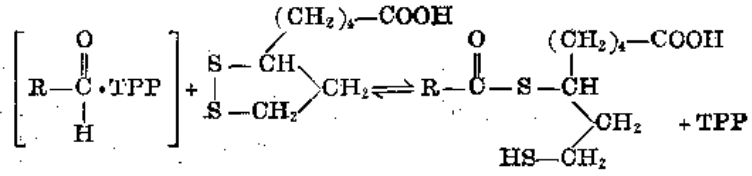
(1) 在脱羧酶的催化下，α-酮酸与TPP反应，释放CO_2，TPP和脱掉羧基的部分共

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

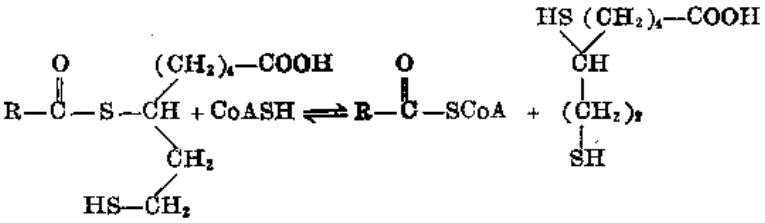
价连接。



(2) TPP 复合体在多酶系统的第二种酶、硫辛酸还原酶的催化下，与氧化的硫辛酸反应，释放出 TPP，而硫辛酸被还原，共价结合于脱羧酸(decarboxylated acid)中。



(3) 在转乙酰酶作用下，辅酶A置换还原的硫辛酸，而形成脱羧酸的辅酶A衍生物。



关于这三种支链氨基酸的上述氧化脱羧作用是由同一种还是三种特异的酶来完成的问题，曾有过争论。但由于目前已分离到一种以上特异的酶[45]，所以认为三种不同的支链氨基酸可能是由各别不同的酶催化的。

3) 支链脂肪酸的代谢：支链氨基酸转变成同源脂肪酸后还要进一步分解代谢，代谢的途径见图 5-10。对于这些代谢步骤的细节这里不作介绍，而留待下面的支链氨基酸各有关代谢缺陷病的讨论中叙述。

5.2.2.2. 枫糖尿症 枫糖尿症 (maple-syrup urine disease) 是一种比较常见的支链氨基酸代谢缺陷，是由于在支链氨基酸代谢中缺乏 α-酮酸脱羧酶，致使患者尿中积聚大量的支链酮酸，发出枫糖(象烧焦的糖)气味而取名，为表示代谢缺陷的位置起见，此病也称为支链酮酸尿症(branched-chain ketoaciduria)[46]。

枫糖尿症有几种不同的类型。下面介绍最常见的一种，即经典枫糖尿症：

〔临床特征〕 本症的临床症状比较特异而且一致，患儿出生时是正常的，生后第五天起可嗅到尿有枫糖气味，后来在汗液、耳垢中也强烈地发出这种气味。出生一周后表现喂养困难，高声哭喊，有呕吐、昏睡、肌肉强直和惊厥等症状。病程发展迅速，未经治疗的患儿常于一岁前死亡，大都因并发感染而死亡。

〔代谢缺陷〕 患者血浆中亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸水平显著升高，表 5-9 列出一例枫糖尿症病人血浆中的支链氨基酸含量。

表 5-9 未治疗的枫糖尿症病人血浆的支链氨基酸[42]

组 别	支链氨基酸水平(毫克/100毫升)		
	缬氨酸	异亮氨酸	亮氨酸
患 者	13.1~23.9	2.2~17.9	14.5~52.4
正常人	2.0~3.0	0.8~1.5	1.5~ 3.0

支链氨基酸水平的这种升高现象，在尿、白细胞和脑脊液中均可看到，说明患者体内存在支链氨基酸的代谢缺陷。尿液生化分析进一步发现支链氨基酸转氨作用的产物支链酮酸也异常升高[47]，但支链酮酸脱羧产物支链脂肪酸并不升高[48]，表明代谢途径的阻碍发生在支链酮酸氧化脱羧作用上(图 5-10，缺陷①)。

测定体外培养的淋巴母细胞的支链酮酸脱羧酶活力，发现患者的酶活力低于正常的 10%[49]。

如前所述，人体中不同支链氨基酸的脱羧作用是由不同的脱羧酶完成的，那么患者缺陷的是哪一种脱羧酶呢？通过患者皮肤成纤

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

维细胞的酶学分析发现，三种支链氨基酸的脱羧作用都明显降低，说明在枫糖尿症中三种脱羧酶的活力都是缺乏的[50]。这种现象和"一基因一酶"的理论是相矛盾的。一种可能的解释是三种脱羧酶有着共同的多肽链部分，由于控制合成这条多肽链的基因突变，而使合成的多肽链异常，结果，三种脱羧酶都发生缺陷[42]。

在患者血浆和尿中还发现另一种支链氨基酸(L- 别异亮氨酸) 浓度也升高，L-别异亮氨酸在正常人体组织中看不到。它在患者体内的出现可能是由于患者血浆中异亮氨酸的过量积聚，通过外消旋作用而生成[42](图 5-10)。因此当患者口服异亮氨酸后，血浆别异亮氨酸浓度升高得更加明显(图 5-11)。

〔病理分析〕 尸体解剖发现出生第一周内

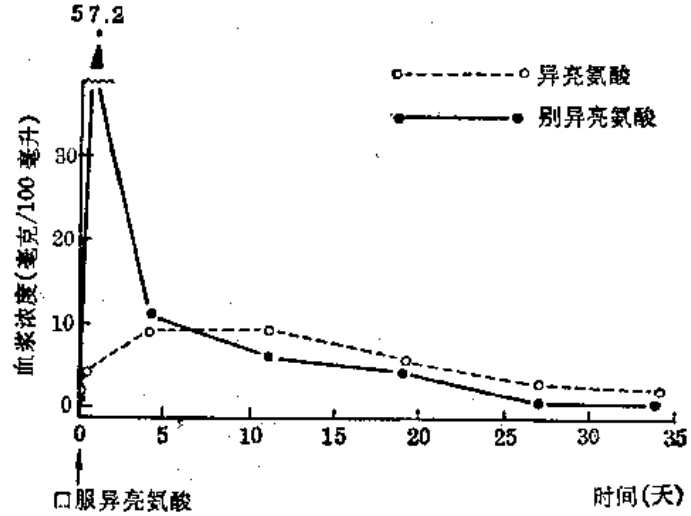


图 5-11 口服异亮氨酸对枫糖尿症病人血浆别异亮氨酸的影响

死亡的婴儿，大脑除白质海绵化外没有其他病理变化。但出生后几个月的患者，则髓鞘和星形细胞(astrocyte)的生成缺陷，出现水肿。

大脑的化学分析证明总类脂化合物，包括脑苷(cerebroside)、髓鞘脂(myelin lipids)和脂蛋白等的含量减少，大脑的这些化学变化与髓鞘生成的减少相平行[50]。因此关于本病病理变化的原因可能是由于患者大脑中支链氨基酸的过量升高而竞争性抑制脂蛋白的合成，进而干扰髓鞘的正常形成。因此当早期给予饮食治疗时，病人大脑中有正常的脂肪含量和髓鞘生成[50]。

关于本病病理病因的假说，已经得到体外试验的证明。例如已发现亮氨酸和缬氨酸的酮酸衍生物能竞争抑制 L-谷氨酸脱羧酶活力[51]。而且当 α-酮异己酸(亮氨酸的酮酸衍生物)达到患者血浆中那样的浓度时，便能抑制丙酮酸的氧化脱羧作用[52]；此外，若给大鼠饲喂5%亮氨酸的食物，可发育出小脑畸形，脑中血清素浓度降低[53]。

〔诊断〕 出生一周后出现症状和生化异常，此时可根据患者尿液特殊的枫糖气味，采用简便的 2,4-二硝基苯肼试验及氯化铁试验检查尿液的酮酸(见苯酮尿症)，阳性的患者提示为支链酮酸尿症。

进一步作纸层析或柱层析定量测定血浆支链氨基酸浓度；用气相层析定量测定尿中 α-酮酸衍生物。未治疗的患者上述化合物浓度明显升高。

最后，可测定外周血液白细胞或皮肤组织培养的成纤维细胞的脱羧酶活力[49]，以明确诊断。饮食治疗的患者血、尿中生化异常虽已消失，但酶的缺陷仍存在。

由于患者的双亲白细胞脱羧酶活力显著降低，因此可以应用酶活力测定方法检出杂合子。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

〔遗传学〕 本病于1954年发现，发病率约为1/250,000，散布于世界各地区和民族，包括华侨的家族[46]。

患者性别相等，在同一家族中出现两个以上的同胞患者，亲体临床正常，个别有亲婚史，符合常染色体隐性遗传。

〔治疗〕 经过治疗可免死亡。治疗应尽早进行，于大脑损伤出现之前治疗可以避免精神发育异常[46,54]。

目前治疗主要采用饮食疗法，即控制三种支链氨基酸的摄食量。通常给患儿喂养去掉支链氨基酸的L-氨基酸混合物，并补充碳水化合物、脂肪、维生素和矿物质，测定血浆支链氨基酸浓度，当浓度降低到正常水平时，开始补充各个别的支链氨基酸，并以维持血浆的正常或接近正常水平为度。一般异亮氨酸在2～3天内即达到正常，接着是缬氨酸，到8～10天时亮氨酸才达到正常，这和血浆中各种支链氨基酸异常的不同程度相符（表5-9）。

〔枫糖尿症的变型〕 除上面介绍的枫糖尿症即典型枫糖尿症外，还发现三种变型：间歇型[57]、中间型[58]和硫胺反应型[56]。这些疾病比较罕见，但每一家族中若有两个以上的患者，则均属于同一变型，而没有发现在同一家族中混杂不同类型枫糖尿症病人的，说明这些变型是受不同基因控制的[55~59]。这些变型的比较见附录Ⅱ。

5.2.2.3. 高缬氨酸血症 高缬氨酸血症（hypervalinemia）是由于缬氨酸转氨酶缺乏而引起的先天性氨基酸代谢缺陷病[42]（图5-10，缺陷②）。本病首先在日本发现[60]，十分罕见。

〔临床症状〕 生后不久即出现呕吐、吮奶困难、嗜睡，并有眼球震颤和运动过度症状。严重的出现身体和精神发育迟缓。

〔代谢缺陷〕 血浆和尿中缬氨酸浓度升高，但亮氨酸和异亮氨酸以及缬氨酸的脱氨产物α-酮异戊酸不增高，表明患者有缬氨酸转氨作用的缺陷（图5-10，缺陷②）。

分离出外周血白细胞，与放射性同位素标记的氨基酸孵育，测定转氨作用生成的放射性酮酸的强度，结果列于表5-10[61]。

表5-10 白细胞对氨基酸的转氨作用（放射性酮酸每分钟的脱变数）

	缬氨酸	异亮氨酸	亮氨酸	甲硫氨酸	苯丙氨酸
高缬氨酸血症病人	0	346	287	198	48
正常对照	134	268	183	98	32

表5-10结果进一步证明病人的缬氨酸转氨作用存在特异性缺陷；但对其余两种支链氨基酸和甲硫氨酸，苯丙氨酸的转氨作用是正常的，因而能生成相应的酮酸。

〔诊断〕 诊断的程序与枫糖尿症相同，如血浆中缬氨酸浓度特异性升高，但缺乏酮酸尿，则提示为高缬氨酸血症。由于尿中α-酮酸不增高，故无枫糖气味。

进一步可用同位素法证实白细胞对缬氨酸的转氨作用缺陷。

〔治疗〕 限制缬氨酸饮食，生化异常急剧消失，临床症状改善[62]。

5.2.2.4. 异戊酸血症 异戊酸血症（isovalericacidemia）是由于在亮氨酸代谢途径上缺乏异戊酰辅酶A脱氢酶（isovaleryl-CoA dehydrogenase）而产生的严重的代谢缺陷病[63]（图5-10，缺陷③）。

〔临床症状〕 出生时正常，生后1～2周开始出现症状。

患者的汗、尿液及呼出的气体有特殊的乳酪或臭脚汗气味、呕吐、代谢性酸中毒和昏迷，多数有精神迟钝和惊厥、运动失调等神经学症状。

此病有急性发作期和缓解期，在发作期间上述症状严重加剧，并出现贫血、白细胞和血小板减少等血液学症状。

〔生化异常〕 患者血、尿及脑脊液中的异戊酸浓度显著增加，在急性发作期生化异

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

常更为严重，表5-11摘录部分生化分析结果。

表5-11 异戊酸血症病人体液中异戊酸的浓度[64]

受试者		异戊酸浓度(微克分子/升)		
		血清	尿	脑脊液
病人	急性发作期	3804	525	46
	缓解期	112		
正常对照		1.3±0.7	<25	测不出

此外在患者的尿中还发现大量的异戊酸代谢旁路产生的代谢物N-异戊酰甘氨酸和β-羟基异戊酸(图5-10)。

〔代谢缺陷〕 异戊酸是亮氨酸代谢途径的一种中间物，由α-酮异己酸脱羧而生成，它还要由异戊酰辅酶A脱氢酶作用进一步代谢为β-甲基丁烯酰辅酶A，并最后分解为CO_2。异戊酸在患者体液内大量积累，但β-甲基丁烯酰辅酶A并不增加，表明代谢中缺乏的酶是异戊酰辅酶A脱氢酶(图5-10，缺陷③)。

把患者白细胞与1-^{14}C-异戊酸一起孵育，发现产生的^{14}C-二氧化碳比正常的少，而且当病人口服亮氨酸后，血中异戊酸水平显著升高，但却没有亮氨酸及其酮酸(α-酮异己酸)的积聚，这些都进一步证实患者可能缺乏异戊酰-辅酶A脱氢酶(图5-10，缺陷③)。

〔诊断〕 本病最显著的症状是游离的异戊酸及其衍生物产生特殊的脚汗臭味。对有此症状的患者可采用气液层析(gas-liqud chromatography)测定血液及尿液的有机酸，或用薄层层析、纸层析检查尿中的异戊酸衍生物(异戊酰甘氨酸)，上述代谢物增加者，可作为本病诊断的依据。

进一步可应用同位素技术，测定白细胞分解亮氨酸为CO_2的能力，以明确诊断。有人提出用此法测定培养的羊膜细胞可作为本病纯合子的生前鉴定[64]。

〔治疗〕 限制亮氨酸饮食为50毫克/公斤/日，生化异常消失，症状改善。早期治疗的患儿智力发育正常[64]。

5.2.2.5. 新型的支链氨基酸代谢病 由于气-液层析等技术在医学上的应用，和分离鉴定有机酸方法学的改进，70年代，已发现和鉴定了许多种支链氨基酸的代谢病[65]，包括β-羟基异戊酸尿症[66]、α-甲基β-羟基丁酸血症[67]、丙酸血症[68]和甲基丙二酸尿症[69]。通过对这些疾病的研究，为人体内支链氨基酸的代谢，特别是对于支链酮酸的进一步分解途径的了解提供了重要的资料，可以把这些资料综合于图5-12。

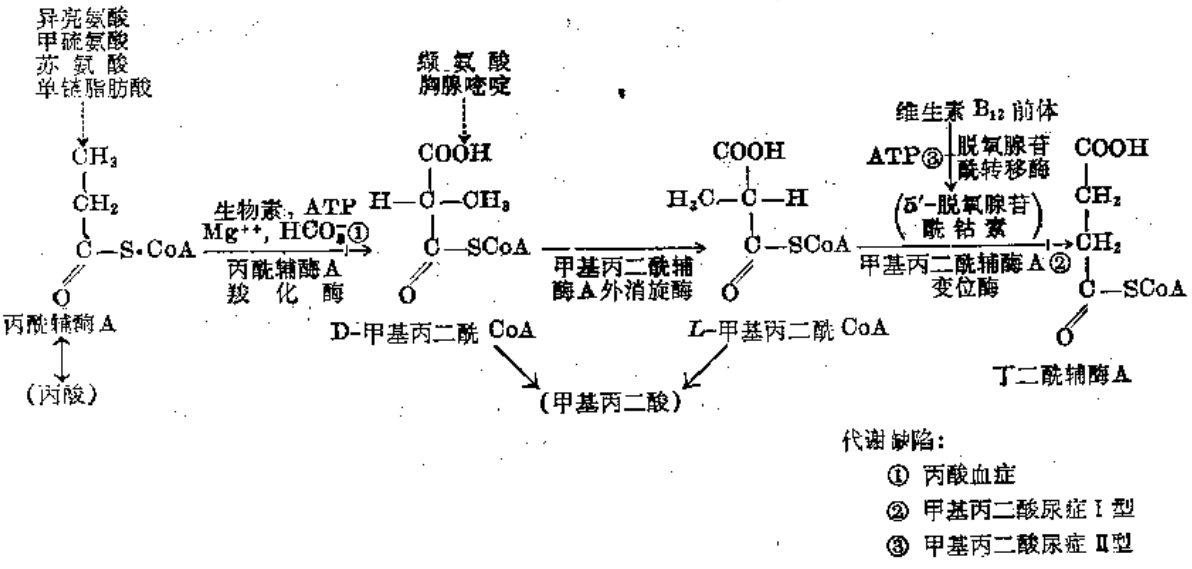
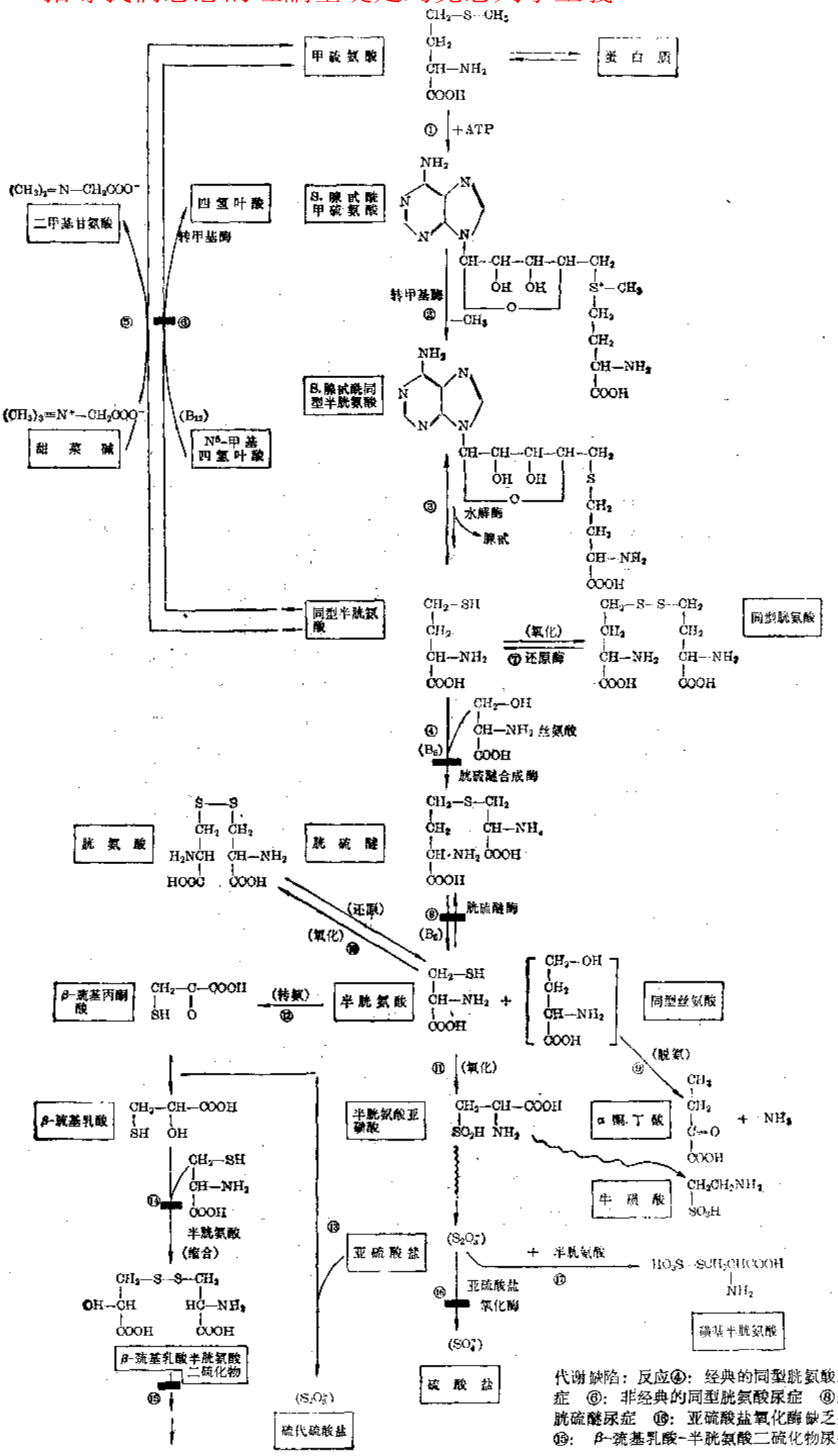


图5-12 丙酸和甲基丙二酸的生成和分解代谢的主要途径

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！



代谢缺陷：反应④：经典的同型胱氨酸尿症 ⑥：非经典的同型胱氨酸尿症 ⑧：胱硫醚尿症 ⑬：亚硫酸盐氧化酶缺乏症 ⑮：β-巯基乳酸-半胱氨酸二硫化物尿症

图 b-13 含硫氨基酸的代谢

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

5.2.3. 含硫氨基酸代谢缺陷

人体内的含硫氨基酸有半胱氨酸、胱氨酸和甲硫氨酸。这些含硫氨基酸除在体内组成蛋白质外，还参与很多重要的生理生化过程。下面讨论含硫氨基酸的代谢和代谢的缺陷。

5.2.3.1. 含硫氨基酸的代谢　含硫氨基酸的代谢可以从甲硫氨酸说起。

甲硫氨酸是一种必需氨基酸。人体食物蛋白中的氨基酸约有2.5%是甲硫氨酸，食入的甲硫氨酸除一部分消化吸收用来合成身体蛋白质外，其余大多数通过转硫通路而降解生成半胱氨酸、胱氨酸以及它们的进一步代谢物。甲硫氨酸的代谢途径表示于图5-13中[70,71]。

甲硫氨酸分解代谢的第一个反应(图5-13，反应①)是由甲硫氨酸活化酶 (methionine-activating enzyme) 作用而生成 S-腺苷酰甲硫氨酸(S-adenosyl methionine)，这个反应需要 ATP。反应中生成的 S-腺苷酰甲硫氨酸是人体内合成胆碱、肌酸、肾上腺素和 N-甲基烟酰胺(N-methylnicotinamide) 等重要物质的甲基供体，是大多数生物学转甲基作用的关键物质。

第二个反应(图5-13，反应②)是 S-腺苷酰甲硫氨酸在转甲基酶 (transmethylase) 的作用下，释放出甲基而裂解为 S-腺苷酰同型半胱氨酸(S-adenosyl-homocysteine)。它是一种重要的代谢中间物。

S-腺苷酰同型半胱氨酸接着由特异的水解酶 (hydrolase) 水解为腺苷和同型半胱氨酸(反应③)。这个反应是可逆的，反应的平衡大大有利于 S-腺苷酰同型半胱氨酸的合成，除非同型半胱氨酸不断从反应中除去。

生成的同型半胱氨酸其后由多种途径进一步代谢：

1) 在胱硫醚合成酶(cystathionine synthetase) 作用下，与丝氨酸缩合为胱硫醚（反应④)。胱硫醚合成酶存在于人体的肝和大脑中，这个反应是不可逆的，可能需要维生素B_6作辅助因子。

2) 同型半胱氨酸可以由两种不同的酶作用，再甲基化而转变为甲硫氨酸。第一种酶是甜菜碱-同型半胱氨酸转甲基酶(betaine-homocysteine methyltransferase)，反应需要甜菜碱(betaine)作为甲基供体(反应⑤)。甜菜碱又名甘氨酸三甲基内盐，是胆碱的衍生物。第二种酶是 N^5-甲基四氢叶酸-同型半胱氨酸转甲基酶 (N^5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase)，以 N^5-甲基四氢叶酸(N^5-methyltetrahydrofolate)作为甲基供体，反应需要维生素 B_{12}作为辅助因子(反应⑥)。

3) 当同型半胱氨酸积累时，会自发氧化为同型胱氨酸；而同型胱氨酸又会受还原酶的催化生成两分子的同型半胱氨酸(反应⑦)。

代谢中生成的胱硫醚，在胱硫醚酶的作用下，水解为半胱氨酸和同型丝氨酸(反应⑧)。至此，我们看到了通过一系列的反应，把甲硫氨酸原来的硫原子转移到丝氨酸衍生的三碳链上，而生成半胱氨酸。但在反应产物中看不到游离的同型丝氨酸，可能因为同型丝氨酸在同一种酶的作用下脱氨而生成 α-酮丁酸和氨(反应⑨)。

半胱氨酸虽属非必需氨基酸，但在人体内有着重要的生理作用，并通过多种途径进行代谢：

(1) 在很多组织中，半胱氨酸通过酶促的或非酶促的机制氧化为胱氨酸(反应⑩)；(2) 在体内合成辅酶A、谷胱甘肽和各种蛋白质；(3) 使半胱氨酸中巯基氧化而生成半胱氨酸亚磺酸 (cysteinesulfinic acid) (反应⑪)，这种化合物可以进一步合成牛磺酸，或分解为亚硫酸盐；(4) 半胱氨酸通过转氨基作用而变为 β-巯基丙酮酸 (β-mercaptopyruvate) (反应⑫)。

β-巯基丙酮酸进一步把硫转到亚硫酸盐而生成硫代硫酸盐(反应⑬)；β-巯基丙酮酸

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

还可以通过另一条支路转变为 β-巯基乳酸(β-mercaptolactate)，再与半胱氨酸缩合为β-巯基乳酸-半胱氨酸二硫化物(β-mercaptolactate-cysteine disulfide)(反应⑭)。β-巯基乳酸-半胱氨酸二硫化物还可能进一步代谢分解(反应⑮)。

最后，亚硫酸盐通过亚硫酸盐氧化酶的作用而氧化为这一系列反应的终末产物硫酸盐(反应⑯)。在正常情况下，尿中的硫有 80% 是以这种无机的硫酸盐形式排泄的。另外体内亚硫酸盐还可与半胱氨酸结合成磺基半胱氨酸(sulfo cysteine)(反应⑰)或代谢为硫代硫酸盐。

5.2.3.2. 同型胱氨酸尿症　同型胱氨酸尿症是仅次于苯酮尿症的第二种最普遍而且可治疗的先天性氨基酸代谢缺陷。本病是一个综合征，大多数病人是由于肝中胱硫醚合成酶活力明显缺乏[71]，称为经典的同型胱氨酸尿症；个别病人则是由于在同型半胱氨酸转变为甲硫氨酸过程中，缺乏辅助因子(cofactor)维生素 B_{12} 或辅基质(cosubstrate)N^5-甲基四氢叶酸[72]。一般所说的同型胱氨酸尿症是指经典的同型胱氨酸尿症，下面先讨论此类疾病。

〔临床表现〕　同型胱氨酸尿症病人的临床表现虽不尽相同，但一般均具有骨胳变形和眼球晶状体异位等结缔组织异常，精神发育迟钝等中枢神经系统症状，以及血管内血栓形成等临床特征，表 5-12 列出同型胱氨酸尿症的主要临床特征。

如表 5-15 所示，大多数未治疗的同型胱氨酸尿症病人表现一种或多种明显的骨质改变，本症的四肢延长和细长指等症状易误诊为 Marfan 氏综合征。Marfan 氏综合征是一种常染色体显性遗传的结缔组织疾病[74]，其关节松弛症状与同型胱氨酸血症正相反，在同型胱氨酸血症中常见到相当程度的关节活动受限。

眼球晶状体异位是同型胱氨酸尿症病人最常见的眼睛异常，在 Marfan 氏综合征中晶状体趋于向上移位，而本症通常向下移位。晶状体的异常是先天的原发的症状，其他的眼睛异常如近视、青光眼和视网膜脱离等，则是由于眼球晶状体异位的继发症状。

在大多数未治疗的同型胱氨酸尿症患者中常见到有某种程度的精神迟钝，但也有部分患者智力正常的，而最有威胁性的症状则是血管内血栓形成，这是本症患者过早死亡的原因。据报道，本症的绝大多数病人寿命缩短，半数病人因血栓栓塞而于 20 岁前死

表 5-12　同型胱氨酸尿症的临床特征[73]

(一) 骨胳特征
1. 一致观察到的
① 骨质疏松
② 膝关节肿大或膝外翻
2. 通常观察到的
① 脊柱侧凸或后凸(驼背)
② 胸部凹陷或前凸(鸡胸)
③ 细长肢和细长指(趾)
④ 平足
(二) 眼睛的异常
1. 一致观察到的
眼球晶状体异位
2. 通常观察到的
① 近视
② 青光眼
③ 视网膜剥离
④ 白内障
(三) 中枢神经系统症状
1. 常观察到的
① 精神发育迟缓
② 惊厥骤发
2. 偶尔观察到的
① 异常的脑电图
② 痉挛性截瘫
(四) 心血管系统异常(常观察到的)
① 动脉或静脉血栓形成
② 面颊潮红
(五) 其他的临床症状
① 皮肤白燥
② 皮肤溃疡
③ 头发稀薄、幼细、浅色、容易脆断

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

亡[75]。本症患者出现的惊厥、偏瘫等神经学异常可能是各种脑内动脉或静脉血栓形成的结果，而且认为常见于小腿下部的皮肤溃疡是小腿的静脉血栓性静脉炎的继发症状。

〔酶的缺陷〕 应用同位素技术，测定同型胱氨酸尿症患者肝组织匀浆中的胱硫醚合成酶，发现患者肝中缺乏胱硫醚合成酶。这个结果和从患者尸体解剖得到的肝标本的测定结果相一致[75]。但当应用足够灵敏的分析方法时，发现患者肝活组织中的胱硫醚合成酶不是完全缺乏的，大约有正常值的1～2%[73]。

人体的胱硫醚合成酶还可从皮肤组织培养得到的成纤维细胞中进行测定，结果发现同型胱氨酸尿症病人的这种酶活力是很低的[76]。在病人死后得到的大脑标本中，其胱硫醚合成酶活力也是非常低的[74]。

当给同型胱氨酸尿症患者服用大剂量的吡哆醇(维生素 B_6)时，大约半数的患者临床症状及生化异常明显改善，但另外半数病人没有反应。在吡哆醇给药有效的患者中，有一部分人于给药后出现胱硫醚合成酶适度增加，另一部分患者的胱硫醚合成酶活力则没有变化。对于吡哆醇这种作用的机制目前还不清楚，一种可能的解释是认为吡哆醇起着稳定突变的酶的作用，使患者的胱硫醚合成酶降解减慢[77]。

对病人的双亲(杂合子)测定的结果，发现其肝胱硫醚合成酶活力为正常人的40%[78]；而且在培养的皮肤成纤维细胞中，这种酶的活力也低于正常对照值，但比同型胱氨酸尿症病人的数值要高[78]。

曾经测定了与转硫途径有关的各种酶，包括甲硫氨酸活化酶(图5-13，反应①)、胱硫醚酶(反应⑧)、甜菜碱-同型半胱氨酸转甲基酶(反应⑤)、以及 N^5-甲基四氢叶酸转甲基酶(反应⑥)，结果表明在同型胱氨酸尿症病人的肝组织中，这些酶的活力都是正常的，证明患者专一性缺乏胱硫醚合成酶。

〔生化异常〕 本病的主要生化异常是血浆中甲硫氨酸、同型胱氨酸、同型半胱氨酸和半胱氨酸-同型半胱氨酸的二硫化合物含量升高，并在尿中排泄增加(表5-13)(图5-14)。

此外，患者血浆中半胱氨酸和胱氨酸的浓度明显降低，病人的大脑中的胱硫醚含量也比正常人低。

造成患者体内生化异常的原因是什么呢？一般认为血和尿中甲硫氨酸和同型胱氨酸的增多，是由于缺乏胱硫醚合成酶而引起前身代谢物的积聚。由于胱硫醚合成酶的缺乏，

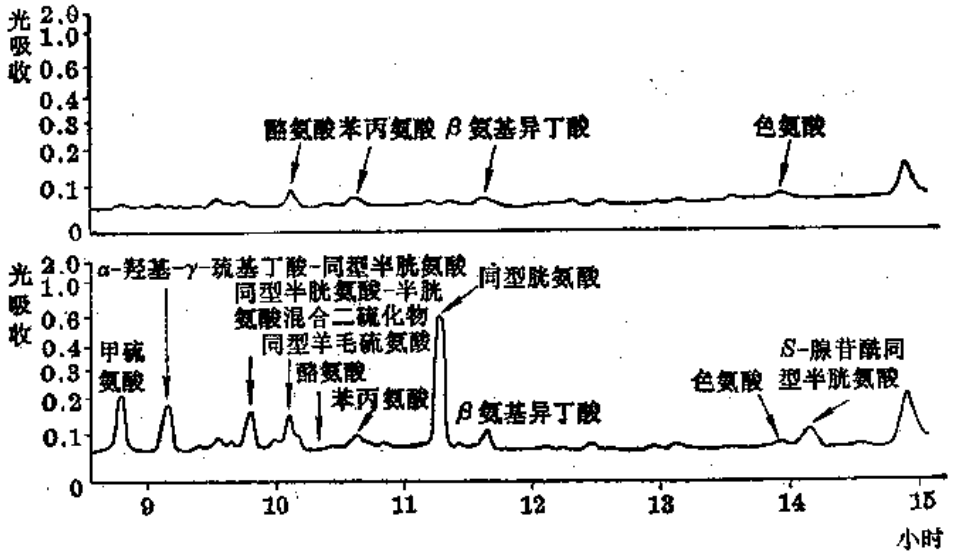


图5-14 正常人和未治疗的同型胱氨酸尿症病人尿中氨基酸层析图

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 5-13 同型胱氨酸尿症病人的氨基酸含量

	氨基酸	同型胱氨酸尿症病人	正常人
血浆浓度	同型胱氨酸	5.4 毫克/100 毫升	测不出
	甲硫氨酸	29.8 毫克/100 毫升	0.45 毫克/100 毫升
	半胱氨酸-同型半胱氨酸混合的二硫化物	升高	测不出
尿中排泄	同型胱氨酸	268 毫克/日	测不出
	甲硫氨酸	增加	<10 毫克/日
	半胱氨酸-同型半胱氨酸混合的二硫化物	增加	测不出

还可能产生一系列的代谢异常：①使胱硫醚合成酶的底物同型半胱氨酸在体内积聚，过量的同型半胱氨酸趋向于与体内的半胱氨酸组合成混合的二硫化物，所以病人血和尿中的这种二硫化物含量增加；②由于半胱氨酸部分在混合的二硫化物中被消耗，致使血浆的半胱氨酸和胱氨酸浓度降低；③大脑中缺乏胱硫醚合成酶，病人脑内不能合成正常量的胱硫醚。

另外，在病人尿液氨基酸分析中，检出许多种微量的从同型半胱氨酸或同型胱氨酸衍生来的异常含硫氨基酸[71]。对于这些微量的含硫氨基酸的了解还不够，但是可以预料，通过对这些化合物的进一步研究，将有助于对含硫氨基酸的代谢及本病临床病因的认识。

〔遗传学〕 本病遍布世界各地，在各种族中均有发现，发病率为 2～4 万分之一[78]。

本病患者的性别分布几乎相等，个别家系有同胞患者，有亲婚史，没发现连代的患者，家系分析表明本病按常染色体隐性遗传。

患者的双亲临床上表现正常，但只有正常人半量的胱硫醚合成酶活力，表明杂合子中存在单基因剂量的效应。

〔诊断〕 本病的尿标本容易用氰化硝普盐试验作定性鉴定。2 毫升尿液与 1 毫升 5% 的氰化钠溶液混合，室温下反应 10 分钟，然后加入 2～3 滴 5% 的硝普钠(sodium nitroprussid)溶液，生成甜菜红色示阳性反应，表明含过量的二硫化物。

试验阳性的患者需进一步用自动氨基酸分析器作血浆氨基酸的定量测定，如果甲硫氨酸、同型胱氨酸和半胱氨酸-同型半胱氨酸混合的二硫化物升高，而胱氨酸显著降低者(图 5-14)，示胱硫醚合成酶缺乏，可诊断为同型胱氨酸尿症。但有个别患者血浆甲硫氨酸浓度正常或甚至低于正常值，表明代谢的阻塞不是发生在胱硫醚合成酶催化的反应(图 5-12，反应④)，而可能在别的地方(图 5-13，反应⑥)。这样的代谢缺陷属于非经典的同型胱氨酸血症[72]。关于非经典同型胱氨酸血症的病因以及它与经典的同型胱氨酸尿症的鉴别诊断留待下面讨论。

最后，也是最确切的诊断是直接测定患者的胱硫醚合成酶。酶活力测定的标本目前一般采用培养的皮肤成纤维细胞[76]，或经植物血球凝集素(phytohemagglutinin)刺激的短期培养淋巴细胞[78]，但应避免作肝组织的活检，因为任何外科操作对本病都可能有并发血管内血栓形成的危险[71]。

杂合子的检定可取培养的成纤维细胞，淋巴细胞或肝活检组织作胱硫醚合成酶的测定，杂合子的酶活力介于正常人与患者之间。

〔治疗〕 治疗的目标因病人的年龄不同。婴儿期患者治疗的目的是防止骨胳变形和晶状体移位，预防精神缺陷以及血管内的血栓形成。对于年纪较大的儿童和成人，如果那

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

时骨胳、眼睛或大脑已遭受损害，则主要防止危及生命的血栓栓塞现象的发生。

治疗的具体方法因病人酶缺陷的类型而不同。

（1）吡哆醇疗法：如前所述，大约有半数的同型胱氨酸血症病人对口服大剂量的吡哆醇有反应，可采用吡哆醇治疗[71]。因此当医生接受一例同型胱氨酸病人时，先给以口服吡哆醇500～1000毫克/日，测定治疗期间血浆同型胱氨酸的变化。成功的病例于治疗几天内即有反应，对这种病人吡哆醇的大剂量给药应连续数周，当患者血和尿液的生化指标变为正常后，可以降低吡哆醇给药量到能维持生化正常为度，吡哆醇的维持剂量一般为25～500毫克/日[80]。

（2）饮食疗法：对吡哆醇治疗无效的病人，可采用低甲硫氨酸饮食（20～40毫克/公斤/日），并补充L-胱氨酸的食物（100～200毫克/公斤/日）以克服因胱硫醚合成酶缺乏引起的甲硫氨酸和同型胱氨酸等在体内的积聚过多，以及胱氨酸的不足。饮食疗法应长期应用，以维持生化的正常。

适当选用上述两种不同的疗法，除维持患者的正常生化外，还能有效地控制临床症状，使婴儿智力和身体（眼睛、骨胳）发育正常并预防血管内的血栓形成，甚至能使头发变黑[71,78]。

此外，应用氨基酸转运的竞争抑制原理，静脉注射精氨酸可抑制肾小管对同型胱氨酸的重吸收，降低血浆的同型胱氨酸浓度，取得一定效果。

5.2.3.3. 非经典的同型胱氨酸血症　除因胱硫醚合成酶缺乏而引起的同型胱氨酸血症外，现在已知还有两种遗传缺陷会导致同型胱氨酸尿症。一种是由于B_{12}代谢异常，而使转甲基反应的辅助因子甲基B_{12}（methyl-B_{12}）等合成缺少[81]；另一种是由于$N^{5,10}$甲烯四氢叶酸还原酶（$N^{5,10}$ methylenetetrahydrofolate reductase）缺乏引起的N^5甲基四氢叶酸生成减少[82]。由于甲基B_{12}是含硫氨基酸代谢中转甲基反应（图5-13，反应⑥）的辅助因子，而N^5甲基四氢叶酸是这个转甲

表5-14　三种同型胱氨酸尿症的比较

	胱硫醚合成酶缺乏	B_{12}代谢异常	$N^{5,10}$甲烯四氢叶酸还原酶缺乏
一、临床表现			
精神发育迟缓	常见	常见	常见
生长迟缓	无	常见	无
骨胳变形	常见	偶有	无
异位的眼球晶状体	常见	无	无
血栓栓塞	常见	偶有	无
巨成红细胞贫血	无	偶有	无
甲基丙二酸尿症	无	有	无
二、生化特征			
血浆和尿中同型胱氨酸	增加	增加	增加
血浆甲硫氨酸	增加	可能减少	可能减少
血浆和尿中胱硫醚	测不出	可能增加	可能增加
甲硫氨酸负荷后的SO_4^{2-}	减少	正常	正常
血清叶酸	减少	增加	减少
三、治疗			
有效的维生素	B_6	B_{12}	叶酸
严格限制甲硫氨酸	有益	有害	有害

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

基反应的辅基质(cosubstrate)，因此，这两种遗传缺陷最终将干扰这个反应，使同型半胱氨酸不能正常转变为甲硫氨酸，结果甲硫氨酸缺乏，而同型半胱氨酸在体内过多积聚，产生同型胱氨酸尿症。由于此病比较罕见，这里只列表比较，以便于鉴别诊断[78]。

5.2.3.4. 其他含硫氨基酸代谢病 在含硫氨基酸分解代谢病中，除同型胱氨酸尿症外，还有其他一些先天性代谢缺陷，目前比较明确的有胱硫醚尿症(cystathioninuria)、亚硫酸盐氧化酶缺乏症(sulfite oxidase deficiency)和 β-巯基乳酸-半胱氨酸二硫化物尿症(β-mercaptolatate-cysteine disulfiduria)。这些疾病报道不多，但通过这些病例的研究将有助于我们对含硫氨基酸代谢的认识。

一、胱硫醚尿症：

〔临床症状〕 本病临床症状不一，部分患者表现精神迟钝、癫痫、血小板减少和尿石症，部分患者临床上全无症状，因此本症可能是一种良性疾病。

〔酶的缺陷〕 病人肝组织匀浆的胱硫醚酶活力为正常值的 10%以下，但当匀浆中加入吡哆醇，酶活力恢复正常。由于在正常情况下胱硫醚酶的酶蛋白需与吡哆醇磷酸盐结合后才有活力，因此认为患者的肝胱硫醚酶缺陷可能是酶蛋白与吡哆醇磷酸盐结合方面的缺陷[83]。

〔生化异常〕 胱硫醚是甲硫氨酸代谢途径中一种重要的中间物，在胱硫醚酶作用下进一步分解代谢(图 5-13，反应⑧)，患者由于胱硫醚酶活力降低，引起血液中胱硫醚含量升高(达 0.2～0.6 毫克/100 毫升，而正常人的血浆中完全测不出)，并大量从尿中排出(25～1400 毫克/日，正常值为<10 毫克/日)。

〔遗传学〕 本病在高发地区的发生率估计为 1/2500[71]，性别分布相等，在同一家族中有两个以上同胞患者，表明本病按常染色体隐性遗传。

有人通过测定皮肤成纤维细胞的胱硫醚酶，发现有些杂合子胱硫醚酶活力显著降低[84]。

〔诊断〕 尿液胱硫醚的定性检查可用纸层析或电泳分析。定量测定可用离子交换柱层析，可见患者尿中胱硫醚含量显著的增加。

应用甲硫氨酸耐量试验(1 克 L-甲硫氨酸/4 小时，共四天)，根据胱硫醚排泄的增加，或培养的皮肤成纤维细胞中胱硫醚酶降低可以检出杂合子。

〔治疗〕 口服吡哆醇 100～500 毫克/日，可使胱硫醚排泄显著降低，临床症状得到改善[80,85]。

二、亚硫酸盐氧化酶缺乏症：

〔临床症状〕 严重大脑损害，精神迟钝，眼晶状体异位，早期死亡。

〔酶的缺陷〕 测定死亡病人肝、肾和大脑组织中的亚硫酸氧化酶，和含硫氨基酸代谢的一些其他酶，包括甲硫氨酸活化酶、胱硫醚合成酶和胱硫醚酶，结果其他酶活力正常，而亚硫酸氧化酶在这些组织中均缺乏[86]。

〔生化异常〕 患者血浆中磺基半胱氨酸(sulfocysteine)浓度升高，而且在尿中排泄的磺基半胱氨酸、亚硫酸盐($SO_3^=$)和硫代硫酸盐($S_2O_3^=$)大大增多；相反，无机硫酸盐($SO_4^=$)在正常人尿中约占总硫排泄量的 80%，而患者少于 5%[87]。

上述生化异常的解释是由于亚硫酸盐氧化酶缺乏，图 5-13 中的反应⑯阻塞，生成的无机硫酸盐减少，而使亚硫酸盐积聚，过多的亚硫酸盐除尿中排泄外，部分与半胱氨酸结合成磺基半胱氨酸 $\left(HO_3S-S-CH_2-\underset{NH_2}{CH}-COOH\right)$(图 5-13，反应⑰)，部分代谢为硫代硫酸盐(图 5-13，反应⑬)。

〔遗传〕 本病 1967 年发现，可能按常染色体隐性遗传。本病极罕见，也许是患此种代谢缺陷的胎儿多数于妊娠期间死亡之故[88]。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

〔治疗〕 考虑到患者体内过量的亚硫酸盐会与活化的巯基反应而损害机体的代谢，因此有人建议用青霉胺(D-penicillamine)治疗，以竞争亚硫酸盐，保护巯基酶免于失活[88]。

三、β-巯基乳酸-半胱氨酸二硫化物尿症：

〔临床症状〕 部分患者精神发育迟缓、癫痫或晶状体异位，部分病人临床正常[88]。

〔生化异常〕 尿排泄β-巯基乳酸-半胱氨酸二硫化物($HOOC\underset{\underset{OH}{|}}{CH}CH_2-S-S-CH_2-\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}COOH$)达200毫克/日[88]。生化异常的原因目前还不十分清楚，可能是β-巯基乳酸-半胱氨酸二硫化物分解代谢（图5-13，反应⑮）的缺陷，因而在体内积聚，并从尿中大量排出[88]。

〔遗传〕 本病部分患者是表兄妹甚至是兄妹婚配的后代；同一家族中出现两个同胞患者，性别分布相等，表示常染色体隐性遗传[88]。

〔诊断〕 氰化硝普盐试验(见同型胱氨酸尿症的诊断)检出尿液中二硫化物阳性反应者，可进一步作纸层析-高压电泳或离子交换层析，鉴定尿中异常代谢物，以明确本病的诊断[89]。

〔治疗〕 目前尚无有效的治疗方法。

5.2.4. 尿素循环缺陷

尿素循环(urea cycle)是人体合成尿素的唯一途径，对于体内的氨的解毒作用(ammonia detoxication)具有重大意义。尿素循环涉及多种氨基酸和一系列的酶，任何一种酶的缺陷都将破坏这个循环，使氨在体内积聚，产生高氨血症(hyperammonemia)的症状。本节讨论尿素循环和在这个循环中各种酶的先天性代谢缺陷。

〔尿素循环〕 肝是生成尿素的重要场所，在肝脏中含有尿素循环的各种酶。现把尿素循环的各反应步骤表示于图5-15。

表5-15 尿素生物合成有关的酶的性质[90~92]

酶	(向前反应的)底物	km(毫克分子)	抑制剂(-)和激活剂=(+)	正常饮食下的酶活力(微克分子/小时/毫克蛋白质)	相对活力
氨甲酰磷酸合成酶(CPS)	NH_4^+ HCO_3^- ATP	1~2 4~5	乙酰谷酰胺(+)Mg^{++}(+),GTP和其他核苷酸(-)	1.91±0.27	3
鸟氨酸转氨甲酰酶(OCT)	氨甲酰磷酸 L-鸟氨酸两性离子	0.48 0.039	磷酸盐(-) 鸟氨酸(-)	44.2±7.8	70
精氨酰琥珀酸合成酶(ASS)	L-瓜氨酸 L-门冬酰胺	0.046 0.035	ATP(+),Mg^{++}(+) AMP(-),精氨酸 琥珀酸(-) 精氨酸(-) 焦磷酸(-)	0.62±0.14	1
精氨酰琥珀酸酶(ASA)	精氨酰琥珀酸 L-刀豆酰琥珀酸	1.7	延胡索酸(-), L-精氨酸(-)	1.49±0.27	2
精氨酸酶(ARG)	L-精氨酶，异酶 I 精氨酸，异酶 II L-刀豆氨酸，异酶 I 刀豆氨酸，异酶 II	7.4 6.2 44.5 26.6	Mn^{++}, Ni^{++} Co^{++}(+) L-鸟氨酸(-) L-赖氨酸(-)	579±106	1000

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

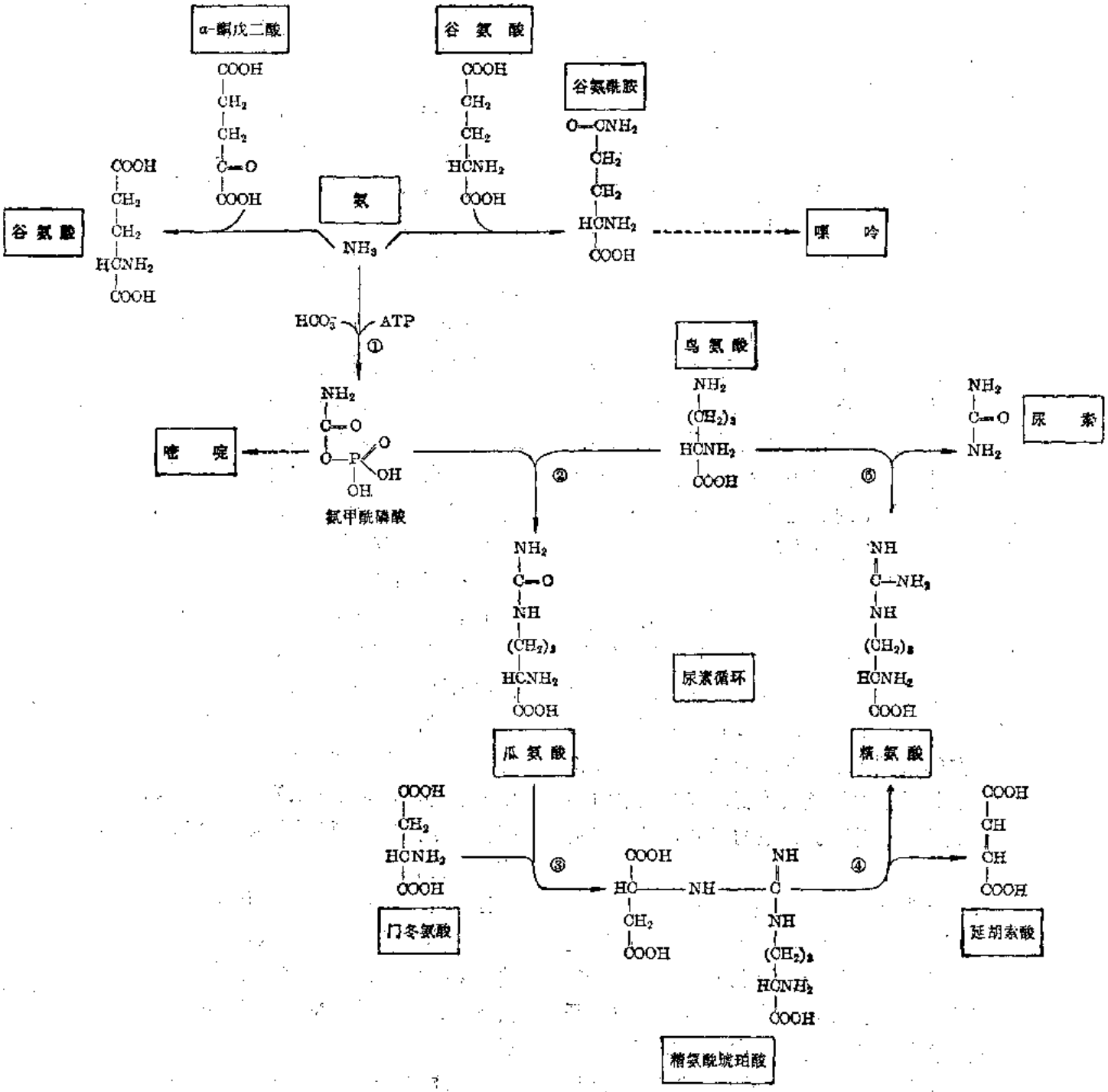


图 5-15 尿素合成的途径和氨的去路

尿素循环有关的酶：①氨甲酰磷酸合成酶(CPS)carbamyl phosphate synthetase ②鸟氨酸转氨甲酰酶 (OCT) ornithine carbamyl transferase ③精氨酰琥珀酸合成酶(ASS) argininosuccinic acid synthetase ④精氨酰琥珀酸酶(ASA) argininosuccinase ⑤精氨酸酶(ARG)arginase

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

从图 5-15 看出尿素循环是由五种不同的酶催化的，这些酶已研究得比较清楚，它们的特性列于表 5-15 中。

表 5-15 中各种酶的相对活力表明，在尿素循环中 CPS、ASS 和 ASA 三种是限速酶，而 OCT 和 ARG 的活力是保持相当高的。

尿素循环中上述每一种酶的缺陷所产生的疾病都已经报道，象预料的那样，它们都将因阻碍尿素循环的进行，而使氨在体内积聚，产生氨中毒作用。下面分别介绍尿素循环中各类缺陷的临床和生化特征。

〔临床表现和生化异常〕

(1) CPS缺陷(先天性高氨血症 I 型congenital hyperammonemia type I)[98]：病人出生后很快便出现呕吐、昏睡和惊厥症状，喂养困难，这些症状与蛋白质饮食直接有关，饮食中断后，症状即平息，但每当喂养正常蛋白质饮食后症状又复出现。此外病人有轻微的酮酸中毒和周期性的中性白细胞减少症。本病患者均于一岁内死亡。

肝的氨甲酰磷酸合成酶(CPS)活力降低，约为正常值的 20%。由于 CPS 缺少，氨代谢为氨甲酰磷酸盐便减少，血氨浓度高达 480 微克/100 毫升，比正常的血氨浓度(55 微克/100 毫升)高 10 倍。此外，病人血浆和尿的甘氨酸及谷氨酰胺浓度，脑脊液中的谷氨酰胺浓度也升高。血浆的尿素含量没有明显异常。

(2) OCT 缺陷(先天性高氨血症II型 congenital hyperammonemia type II)[90]：临床症状为呕吐、昏睡、惊厥、角弓反张、精神缺陷、肝肿大和厌恶肉食或其他高蛋白质食物。肝的鸟氨酸转氨甲酰酶(OCT)活力降低。

本病症状有性别差异，男性患者发病急促，于新生儿期内死亡；女性患者症状出现较迟缓。

本病按 X-连锁显性遗传[94]。女性病人肝 OCT 活力为正常值的 4～40%；男性患者降低更严重，仅为正常活力的 0.5～2%。OCT 活力的减弱引起高血氨血症，血氨浓度和脑脊液的氨浓度升高，血氨达 1000 微克/10 毫升以上，超过脑肝昏迷病人的氨中毒水平。血和尿中的谷氨酰胺及谷氨酸浓度升高，脑脊液中谷氨酰胺浓度也升高，血浆中尿素含量并不降低。

(3) ASS 缺陷(瓜氨酸血症 citrullinemia)[90]：本病临床症状有巨大的差异，重者新生儿期死亡，轻者几无症状，可区分为三种不同的类型：

I 型：急性的新生儿型 (acute neonatal form)

生后头几天即出现症状，主要为昏迷、惊厥、缺乏吮吸反射、呼吸困难、新生儿期死亡。

血氨浓度超过 2500 微克/100 毫升，血浆、尿和脑脊液中瓜氨酸浓度极大升高，谷氨酰胺、谷氨酸和丙氨酸也升高。血浆的瓜氨酸达 2～4 毫克分子/升，比正常值 (0.03 毫克分子/升) 高 100 倍，血浆尿素浓度为 2.5～3.3 毫克分子/升。

II 型：迟发型(later onset form)

生后第一年出现症状，主要为呕吐、惊厥、精神迟钝、运动失调、肝肿大和骨质疏松。

禁食时血氨水平在正常范围内，饭后血氨升高，血浆、尿、脑脊液和红细胞中瓜氨酸浓度明显升高，血浆的瓜氨酸含量达 0.6～4.5 毫克分子/升，血浆尿素浓度为 2.5～9.3 毫克分子/升。

III 型：良性型(benign form)

无临床症状。禁食或饮食后均测不出血氨升高，但血浆、尿和脑脊液中的瓜氨酸浓度均升高，血浆的瓜氨酸为 0.1～0.3 毫克分子/升。

对三种类型瓜氨酸血症的病人进行肝的精氨酰琥珀酸合成酶(ASS)测定，发现他们的 ASS均降低，其中 I 型病人完全测不出，II 型病人有残余活力，III 型病人的 ASS 活力介于 I 型病人和正常人之间[96]。

(4) ASA缺陷(精氨酰琥珀酸血症 arginin-

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

osuccinic acidemia)[92]；根据发病的时间和症状的轻重可区分为两种不同的类型：

迟发型 (late-onset type)：症状通常在出生后第二年见到，患者常能活到成年，其症状为精神迟钝、癫痫、间歇性共济失调和肝肿大，并有结节状头发，脆而易断。

早发型(early-onset type)或恶性型(malignant type)：出生后头几个月即有严重的呕吐、昏迷和肝肿大，病程迅速恶化而至死亡。

在病人的脑、肝、肾、红细胞和培养的成纤维细胞中，可发现精氨酰琥珀酸酶(ASA)活力降低，肝中 ASA 活力仅为正常值的2.7%，病人的双亲红细胞 ASA 活力也比正常人明显降低。

由于缺乏 ASA，病人血浆、尿和脑脊液的精氨酰琥珀酸浓度都升高，表现明显的精氨酰琥珀酸尿。血浆中门冬氨酸和瓜氨酸的含量也增加，尿素含量为 2.1～9 毫克分子/升。禁食时血氨浓度正常，但当蛋白质负荷后，血和脑脊液中血氨出现缓慢而且比较持久的升高。

脆发症状可能是病人缺乏精氨酸的表现，由于头发含有7.5～10%的精氨酸，而患者因缺乏 ASA，不能合成精氨酸，而只能从饮食中摄入，因此当给予高蛋白饮食后有的病例头发正常。

5) 精氨酸酶缺陷(高精氨酸血症 hyperargininemia)[93]：

〔临床症状〕 精神和运动发育迟缓、癫痫、呕吐、痉挛性双侧瘫痪和肝肿大。

病人红细胞的精氨酸酶活力显著降低，约为 120 微克分子/小时/克 Hb，约为正常值的 1/10，双亲的精氨酸酶活力也比正常的低。

血氨明显升高，血浆中精氨酸比正常值高 6～15 倍，尿中大量排泄瓜氨酸和谷氨酰胺，血浆中尿素浓度为 1.3～5.0 毫克分子/升。

〔病因和遗传〕

上述五种尿素循环缺陷，有着许多相似之处，这是因为它们都阻塞氨的去路，引起氨中毒作用，出现呕吐、昏睡、惊厥和厌恶蛋白质食物的症状。此外，尿素循环缺陷的患者，各有不同程度的精神发育迟缓。象其他氨基酸代谢缺陷那样，患者精神异常的发病原因还不清楚，可能是由于氨基酸及其代谢物的过多积聚。在尿素循环缺陷中，我们看到精神症状与血氨的升高有直接或间接的关系，并随着血氨水平的降低而得到改善。但是关于尿素循环缺陷中，大脑的氨代谢知识还了解得不多，目前比较普遍的解释是氨水平的升高干扰了大脑能量的代谢，结果 ATP 的生成减少，这种氨中毒作用发生在生命的早期比晚期为害更大，在严重的病例中常可见到大脑萎缩症状[92]。

尿素循环缺陷病人体液内氨基酸显著升高。这是由于尿素循环中存在各种酶缺陷，因此作为底物的各有关氨基酸便在体内积聚，出现各别氨基酸在各种尿素循环缺陷中呈特异性升高，但是，谷氨酰胺和谷氨酸等为什么在各类尿素循环病中均普遍的增加呢？这可以用尿素循环阻塞，血氨增加而加速α-酮戊二酸等的转氨作用来解释(图5-15)。

意外的是，尿素循环缺陷的各类病人，血液中尿素浓度一般并不降低，对此现象有人假设在尿素循环中的酶缺陷只是部分缺陷；也有人提出，可能除了上述的尿素循环外，还有另一条合成尿素的途径，或者尿素循环酶在不同的器官是由不同的遗传控制的，因此某些器官中的酶活力缺乏将得到另一些器官正常酶活力的补偿[93]。

遗传性尿素循环缺陷除先天性高氨血症 II 型(OCT 缺陷)按 X-连锁显性遗传外，其他均按常染色体隐性遗传。

〔诊断和治疗〕 尿素循环缺陷的特征是表现明显的高氨血症，但在某些氨基酸代谢缺陷中(如高赖氨酸血症、高甘氨酸血症等)也出现血氨升高，易与本症混淆。采用血浆氨

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

基酸的层析分析，可以根据特异性的氨基酸升高并通过酶活力测定而鉴别诊断各种类型的尿素循环疾病。

由于 ASA 和精氨酸酶缺陷病人的双亲相应的酶活力降低，因此可应用酶活力测定检出这两类杂合子。

本病应尽早诊断和治疗，治疗的原则为排除血氨中毒。对于急性期的病人，需停止任何蛋白质饮食，静脉注入 10%葡萄糖，并用新霉素灌肠以清除胃肠道中含有尿素酶的微生物。急剧恶化和昏迷病人可采用换血，腹膜透析或血透析，以改善血氨中毒症状。

对慢性期病人的治疗以限制蛋白质饮食为主，对患儿的蛋白质摄入量控制在 1.0～1.5 克/公斤/日，成人患者为 0.5 克/公斤/日，并采用少量多餐的饮食方式。在低蛋白饮食情况下，必须补充高碳水化合物食物和补充能量，以防止机体的分解代谢，采用这种方法可以控制血氨浓度在正常或接近正常水平[90]。

针对尿素循环缺陷中血氨积聚的特点，有人采用 α-甲基谷氨酸[97]和柠檬酸（α-酮戊二酸的前体）[98]给药，来增加氨的排除，或补充患者缺乏的精氨酸[99]，取得良好的效果。

5.2.5. 赖氨酸代谢缺陷

赖氨酸是一种必需的氨基酸，赖氨酸代谢的异常与人体的许多疾病有重要关系。但是对于赖氨酸代谢途径的了解不及对其他氨基酸那么透彻，只是近十年来由于人体多种赖氨酸代谢病的发现，并通过动物的研究，对赖氨酸代谢才有一定的认识。

5.2.5.1. 赖氨酸的中间代谢　赖氨酸通过几条通路进行分解代谢，表示于图 5-16[100,101]。

从图 5-16 中看出，赖氨酸降解的主要途径是通过松糖（saccharopine）而最后分解为乙酰辅酶 A。松糖［ε-N-(L-戊二酰-2)-赖氨酸］是在“赖氨酸-酮戊二酸还原酶”作用下由赖氨酸和 α-酮戊二酸缩合而成。这种酶主要存在于人体的肝中；在肾、心脏、大脑、肾上腺、甲状腺和皮肤中也发现有少量的存在。

赖氨酸还通过次要的代谢旁路而形成同型瓜氨酸（homocitrulline）、同型精氨酸（homoarginine）、羟赖氨酸（hydroxylysine）和戊二胺（cadaverine）；同位素技术还证明赖氨酸也可能通过 α-酮-ε-氨基己酸（α-keto-ε-amino caproic acid）代谢为哌可酸（pipecolic acid），或通过 ε-N-乙酰赖氨酸（ε-N-acetyl lysine）进一步分解（图 5-16）[102]。

5.2.5.2. 高赖氨酸血症（hyperlysinemia）　由于赖氨酸代谢缺陷而产生的高赖氨酸血症中，病因比较明确的有两种：（1）持续性高赖氨酸血症，（2）并发高氨血症的周期性高赖氨酸血症。

一、持续性高赖氨酸血症：本病于 1964 年发现[103]。生化异常的特征是持续性的高赖氨酸血症和高赖氨酸尿症而不并发高氨血症。

〔临床表现〕　患者在幼婴时是正常的，以后大多数表现精神发育、骨骼生长迟缓。严重的不能走路、说话、生活不能自理。

患者父母常有亲婚史，可能是常染色体隐性遗传疾病。

〔生化异常〕　血浆、尿和脑脊液中赖氨酸浓度升高。血浆：赖氨酸浓度一般超过 7.5 毫克/100 毫升（范围为 3.5～22.5 毫克/100 毫升），比正常值（2.7 毫克/100 毫升）明显升高。脑脊液：赖氨酸含量为 0.8～2.2 毫克/100 毫升，比正常值（0.3～0.7 毫克/100 毫升）高。尿：除赖氨酸浓度增高外，还发现有赖氨酸代谢旁路的一些代谢物哌可酸、α-氨基己二酸和 ε-N-乙酰赖氨酸。

〔酶缺陷〕　培养的皮肤成纤维细胞作酶活力测定，发现患者缺乏赖氨酸：酮戊二酸还原酶[100]。这是催化赖氨酸主要降解途径第一步的还原酶，它的缺乏会引起其底物赖氨酸在体内的积聚和旁路代谢产物的增加（图 5-16，缺陷①）。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

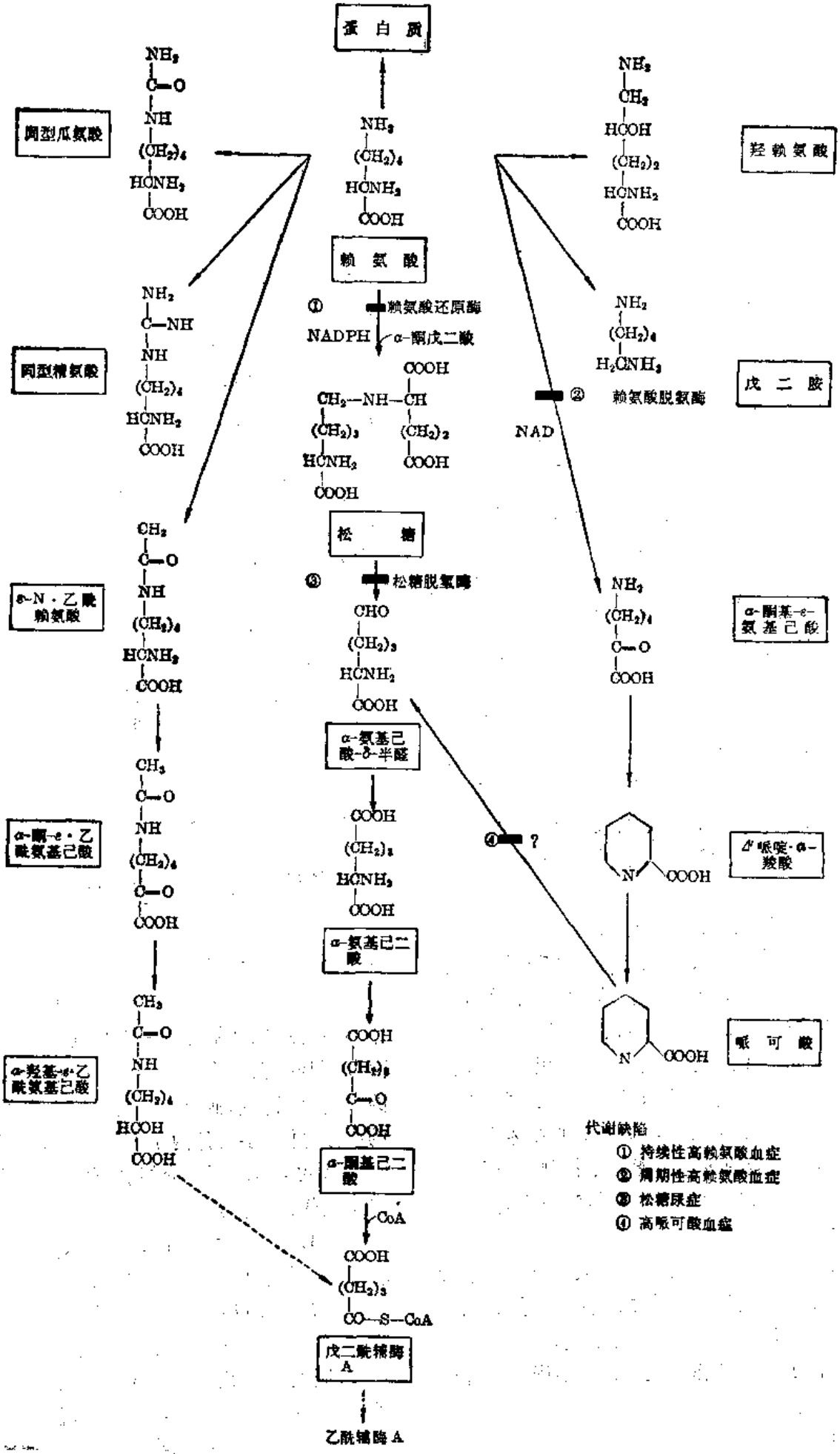


图 5-16　赖氨酸代谢途径

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

〔治疗〕 因赖氨酸为必需氨基酸，饮食限制不易掌握，故目前尚无有效疗法。

二、周期性高赖氨酸血症：本病也于1964年发现[104]。主要特征为周期性的并发有高氨血症的高赖氨酸血症。

〔临床症状〕 本病周期性发作时出现呕吐、痉挛、惊厥和昏迷。

〔生化异常〕 发作期间血氨浓度为500～600微克/100毫升，比正常值（55微克/100毫升）高10倍。脑脊液的氨含量达165微克/100毫升。此外，血浆中赖氨酸（470微克分子/升）和精氨酸（360微克分子/升）的浓度均比正常值（分别为103微克分子/升和180微克分子/升）明显升高。

〔代谢缺陷〕 患者血浆中精氨酸和氨的浓度升高。前文说到这种现象可能为尿素循环缺陷所致，因此首先测定患者肝组织中的尿素循环酶（PCS、OCT、ASA和精氨酸酶）和对于氨解毒作用有关的其他代谢酶（谷氨酸脱氢酶（glutamate dehydrogenase）、谷氨酸-草酰乙酸转氨酶（GOT）、谷氨酸-丙酮酸转氨酶（GPT）和谷氨酰胺酶（glutaminase），但结果表明，上述各种酶的活力都是正常的。

进一步测定催化赖氨酸降解为α-酮-ε-氨基己酸的酶和赖氨酸脱氢酶（图5-16，缺陷②），发现患者肝组织中这种酶的活力是0.524微克分子/分/克蛋白质，约为正常值（2.24～2.44微克分子/分/克蛋白质）的25%。由于这种酶的降低，所以于高蛋白质饮食或赖氨酸负荷后，赖氨酸便在体内累积起来；赖氨酸的过量可能竞争抑制精氨酸酶，影响尿素循环，而使血中精氨酸浓度升高，出现高氨血症[105]。

〔治疗〕 周期性发病期间可采用液体疗法，限制蛋白质饮食在1.5克/公斤/日的范围内，患者的脱水、呕吐、昏迷症状显著改善。此病常因反复发作而死亡，目前尚无治疗成功的病例。

5.2.5.3. 其他的赖氨酸代谢缺陷 其他稀有的赖氨酸代谢缺陷虽只有个别病例报道，但因这些病的研究对于赖氨酸代谢的认识很有帮助，现简介如下：

一、松糖尿症（saccharopinuria）：患者精神发育迟缓，痉挛性两侧瘫痪。尿中排泄大量松糖；血浆中松糖和赖氨酸浓度升高，赖氨酸浓度达18毫克/100毫升，比正常浓度高5倍以上，患者的生化异常表明，可能为松糖脱氢酶缺陷，致使赖氨酸和松糖积聚（图5-16，缺陷③）[106]。

二、高哌可酸血症（hyperpipecolatemia）：患者有进行性精神病和肝肿大，特征性的生化异常是尿中排泄大量的哌可酸，达90～210微克分子/升，哌可酸负荷引起血浆中哌可酸显著而持续升高。但是患者血浆中赖氨酸不升高，口服赖氨酸也无异常反应[107]。患者的上述生化异常表明在哌可酸的代谢途径上存在缺陷，但其赖氨酸代谢的主要途径是正常的。

5.2.6. 甘氨酸和肌氨酸代谢缺陷

甘氨酸（$\begin{pmatrix}NH_2\\|\\CH_2COOH\end{pmatrix}$）是一种非必需的脂肪族氨基酸；肌氨酸是N-甲基甘氨酸（$\begin{pmatrix}CH_3\\|\\NH\\|\\CH_2COOH\end{pmatrix}$），作为体内生成甘氨酸的一个中间体。由于这两种氨基酸在结构上的相似，它们在人体内的代谢以及在细胞膜上的转运方面有着密切的关系，并都参与体内主要的一碳循环（one-carbon cycle）。下面介绍甘氨酸和肌氨酸的代谢及代谢缺陷。

5.2.6.1. 甘氨酸和肌氨酸的代谢 甘氨酸和肌氨酸的合成和分解途径表示于图5-17。

从图5-17看出，肌氨酸是二甲基甘氨酸生成甘氨酸的代谢途径中的一个中间体；体内生成的甘氨酸除了参加组成机体的组织蛋白外，还合成许多种非蛋白质物质，包括细胞的

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

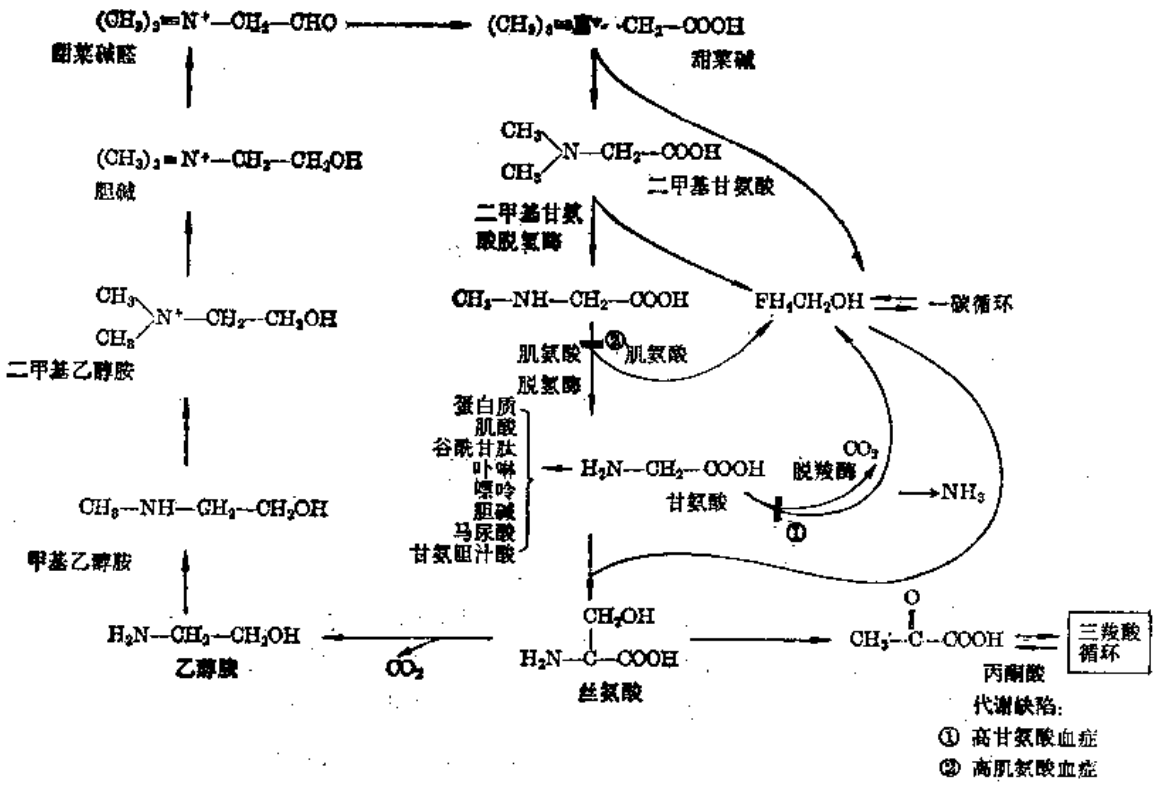


图 5-17 甘氨酸和肌氨酸的代谢途径

谷胱甘肽，肌肉的肌酸，血红蛋白中的卟啉，核酸中的嘌呤以及胆碱等体内的主要物质。此外，甘氨酸在体内还进行大量的共轭反应(conjugation reaction)，例如和苯甲酸共轭生成马尿酸，和牛磺酸共轭生成甘氨胆汁酸等，估计人体内的甘氨酸库(glycine pool)约为 80 毫克/公斤，而甘氨酸的周转率为 1 克/公斤/日，就是说在 24 小时内甘氨酸库要周转 10～12 次，可见甘氨酸在体内具有十分重要的生理作用，它的代谢速度是十分惊人的。这些代谢的细节不在这里介绍了，我们只对于和代谢缺陷有关的甘氨酸及肌氨酸代谢问题进行讨论。

1) 甘氨酸的分解代谢：图 5-17 表明，甘氨酸在甘氨酸脱羧酶(glycine decarboxylose)的催化下产生脱羧作用，放出 CO_2，并把甲基转移到四氢叶酸(FH_4)上；FH_4 上的甲基又可以和另一个甘氨酸结合生成丝氨酸。然后按丝氨酸的代谢途径进一步分解代谢并进入三羧酸循环。

应用同位素技术分析在甘氨酸转变为丝氨酸的过程中碳原子的变换情况。即给人体分别注射甘氨酸-1-^{14}C，和甘氨酸-2-^{14}C，收集呼出的 CO_2，并分离血浆样品中的丝氨酸，然后进行同位素测定。结果表明：当注射甘氨酸-1-^{14}C 后，呼出有放射性的 CO_2，但分离得的丝氨酸在其第 3 碳原子上没有同位素的标记；相反，若注射甘氨酸-2-^{14}C，收集得 CO_2 没有放射性，但丝氨酸的第 3 碳原子有特异性的同位素标记，证明这些 CO_2 是由甘氨酸的第 1 碳原子生成；而甘氨酸的第二碳原子构成了丝氨酸的第 3 碳原子[108]。因此，可以把甘氨酸和丝氨酸的转换过程表示于图5-18。

催化上述反应的是甘氨酸脱羧酶，这个酶系统已在人体的肝中发现[109]。在这个系统中，甘氨酸的断裂需要 FH_4 和吡哆醛磷酸盐，这个酶系存在于线粒体中。研究证明这个酶系催化的反应是体内甘氨酸分解代谢的重要途径。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

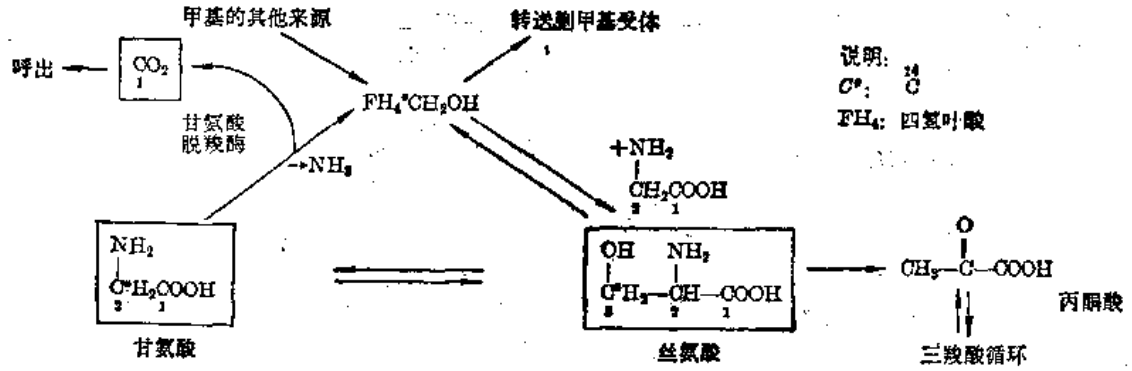


图 5-18 甘氨酸和丝氨酸的转换过程

2) 肌氨酸的分解代谢：在肝细胞的线粒体内有两种酶同肌氨酸的代谢有关。一种是二甲基甘氨酸脱氢酶(dimethylglycine dehydrogenase)，负责催化二甲基甘氨酸的氧化脱甲基作用而生成单甲基甘氨酸，即肌氨酸；另一种是肌氨酸脱氢酶(sarcosine dehydrogenase)，它催化肌氨酸的氧化脱甲基作用而生成甘氨酸(图 5-17)。

肌氨酸脱氢酶以黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide) (FAD) 作为辅酶。它必须与黄素蛋白缩合才具有活力。在体内肌氨酸脱氢酶催化下，从肌氨酸上脱去的甲基转移给四氢叶酸，而进入到重要的碳循环中。

5.2.6.2. 高甘氨酸血症 (hyperglycinemia) 由于甘氨酸脱羧酶的缺陷，而引起血中甘氨酸大量积聚的代谢疾病称为高甘氨酸血症 (图 5-17，缺陷①)。它和前面介绍过的酮型高甘氨酸血症不同：(1)本病没有周期性的酮病和代谢性酸中毒发作；(2)血中仅表现专一性的甘氨酸浓度升高，而没有其他氨基酸的变化；(3)是原发性的甘氨酸代谢缺陷，而不是酮酸中毒的继发效应。因此有人特称本病为"非酮型的高甘氨酸血症" (nonketotic hyperglyeinemia)[108]。

〔临床特征〕 出生后的头几天内即出现严重的症状，包括持续性呃逆、肌阵挛、癫痫、痉挛，角弓反张或去大脑强直，并表现出严重的精神迟钝，头小畸形等。

〔代谢缺陷〕 患者血、尿和脑脊液中甘氨酸浓度明显升高，下面是部分病人的分析结果[110]。

给病人口服大剂量的甘氨酸后血浆甘氨酸浓度升高，但丝氨酸的浓度不升高；相反，给病人口服丝氨酸，血浆丝氨酸和甘氨酸浓度均升高。丝氨酸浓度升高后能迅速下降，但甘氨酸浓度下降迟缓。表明在患者的甘氨酸和丝氨酸代谢过程中，丝氨酸的分解代谢正常，但甘氨酸代谢为丝氨酸的反应是缺陷的[110]。

进一步给病人注射甘氨酸-1-^{14}C，收集呼出的 CO_2 进行分析，发现病人呼出的 $^{14}CO_2$ 并不增加；而正常个体于给药 5 分钟后呼出的 $^{14}CO_2$ 达最高值，以后呈直线下降(图 5-19)。另外，若给患者注射甘氨酸-2-^{14}C，发现同位素标记的碳原子也不能象对照个体那样迅速转变为丝氨酸(图 5-20)。在体外用病人的肝匀浆与 ^{14}C 标记的甘氨酸作孵育试

表 5-16 高甘氨酸血症患者体液中的甘氨酸含量(毫克/100 毫升)

受试者	血浆	尿	脑脊液
高甘氨酸血症患者	9.3 毫克/100 毫升	1~3 克/日	1.0 毫克/100 毫升
正常对照	1.5 毫克/100 毫升	0.1 克/日	<0.1 毫克/100 毫升

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

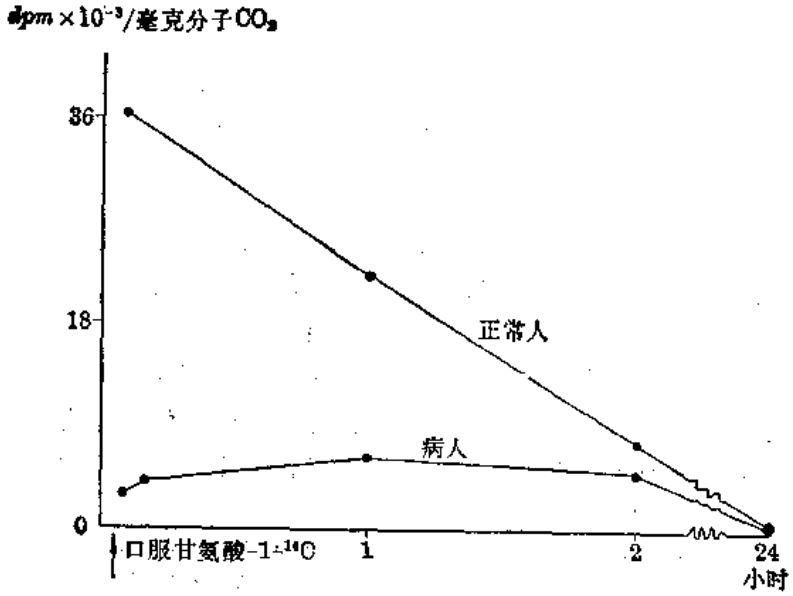


图 5-19 甘氨酸-1-^{14}C 转变为 $^{14}CO_2$ 的比较

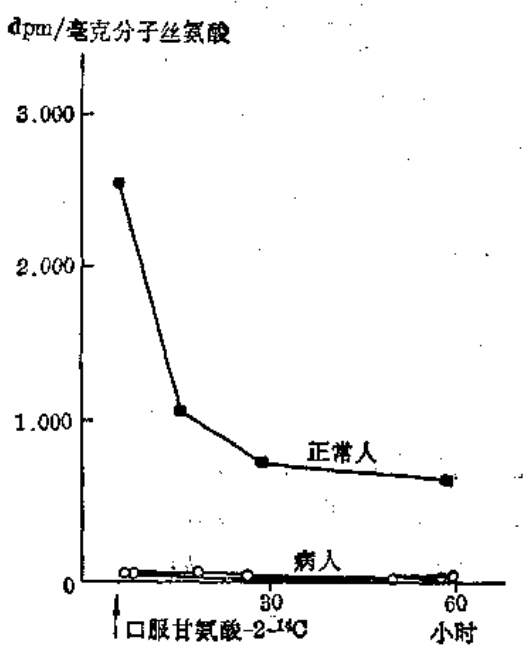


图 5-20 甘氨酸-2-^{14}C 转变为丝氨酸的比较

验，得到类似的结果[111]。

催化甘氨酸生成 CO_2 和转变为丝氨酸的代谢是由甘氨酸脱羧酶完成的(图 5-18)。因此上述资料表明，患者存在甘氨酸脱羧酶的缺陷，结果不能把甘氨酸的第 1 碳原子转变为 CO_2，把第 2 碳原子转移给四氢叶酸(FH_4)，因此不能生成丝氨酸。

不少患高甘氨酸血症病人血液中氨的含量升高，当疾病严重时尤为显著，对于这种高氨血症的发生原因目前还不明瞭。

〔诊断和治疗〕 本病于 1965 年发现，是一种比较常发的先天性代谢缺陷，诊断可根据血浆、尿液的甘氨酸专一性升高及特异性的临床症状，并应注意与酮型甘氨酸血症鉴别诊断。

本病后果严重，目前尚无有效的治疗方法。有人试用 N^5-甲基四氢叶酸 (N^5-formyltetrahydrofolate) 治疗，能使血清甘氨酸浓度降低[111]。通过对本病病因的进一步研究，今后也许能通过酶学等方法施行有效的治疗。

5.2.6.3. 高肌氨酸血症 (hypersarcosinemia) 本病于 1965 年发现[119]，是一种没有特异性临床症状，仅以血及尿中高浓度的肌氨酸为特征的先天性代谢缺陷。

〔临床特征〕 症状表现不一，有的病例表现精神发育迟钝，有的表现矮小，但至今未发现患者有任何特异的体质和精神异常[119]。

〔生化异常〕 病人血和尿中肌氨酸浓度升高，尸体解剖分析发现大脑和肝等组织中肌氨酸的含量也是增加的(表 5-17)，其他氨基酸没有异常。

〔代谢缺陷〕 肌氨酸受肌氨酸脱氢酶作用

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 5-17 高肌氨酸血症病人体内的肌氨酸含量

测定对象	体液及组织中的肌氨酸			
	血浆	尿	大脑	肝
病人	0.43~6.1 毫克/100 毫升	63~451 毫克/24 小时	5.8 毫克/100 毫克湿重组织	8.1 毫克/100 毫克湿重组织
正常人	0~0.2 毫克/100 毫升	<2 毫克/24 小时	微量	微量

而降解，肌氨酸在病人体内的积聚说明可能存在肌氨酸脱氢酶的缺陷。直接测定病人肝组织的肌氨酸脱氢酶活力，证明病人体内这种酶是缺乏的[114]。

给病人和他的父母口服 100 毫克/公斤的肌氨酸，或肌氨酸的前体二甲基甘氨酸，测定服药后尿中肌氨酸的排泄，发现病人于口服肌氨酸后，尿中排泄的肌氨酸显著增加；但口服二甲基甘氨酸后尿中肌氨酸没有变化。进一步说明了病人体内分解肌氨酸的脱氢酶是缺陷的。负荷试验后，病人父母的肌氨酸排泄量介于病人和正常人之间，表 5-18 列出一个病人家族的测定数值[115]。

表 5-18 高肌氨酸血症病人及其父母尿中肌氨酸的排泄

测定对象	肌氨酸排泄		
	基础值 毫克/24小时	口服肌氨酸后 毫克/8 小时	口服二甲基甘氨酸后 毫克/8 小时
病人	77	137	55
父亲	0	171	15
母亲	0	102	17
正常人	0	11~29	6.0~8.4

注：正常人口服的肌氨酸于口服 8 小时内全部从尿中排泄掉，所以 8 小时尿排泄相当于 24 小时尿的数值；但在病人中因服药前即有肌氨酸排泄，加上口服的肌氨酸在 8 小时内不能全部排泄掉，所以他的 24 小时肌氨酸排泄实际上比表中的 8 小时数值还要高。

〔诊断和治疗〕 采用简便的纸层析分析病人的尿样，可检出患者尿中的肌氨酸，而正常人测不出，进一步用柱层析测定血浆及尿液的肌氨酸含量，或作肌氨酸负荷试验，阳性反应者应考虑为肌氨酸血症。

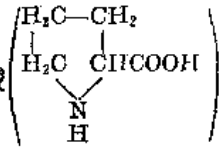
本病按常染色体隐性遗传，杂合子于肌氨酸负荷后常表现肌氨酸尿排泄增加，可据此检出杂合子。

因大多数病人无严重的临床症状，而且生化异常和症状的关系尚未明确，故目前一般不必控制患者的生化缺陷。

5.2.7. 亚氨基酸代谢缺陷(Defect of Imino Acid Metabolism)

亚氨基酸 (imino acid) 包括脯氨酸和羟脯氨酸，因为它们都含有亚氨基(-C-NH-C-)的成分。目前发现的亚氨基酸代谢病有因脯氨酸代谢缺陷而产生的高脯氨酸血症(hyperprolinemia) 和因羟脯氨酸代谢缺陷而产生的羟脯氨酸血症(hydroxyprolinemia)[116]。

5.2.7.1. 高脯氨酸血症

一、脯氨酸的代谢：L脯氨酸  是一种非必需氨基酸，天然存在于蛋白质，特别是胶原 (collagen) 蛋白中。在体内，脯氨酸可以由食物或组织中所含的前身物合成。

脯氨酸在肝和肾中受脯氨酸氧化酶 (proline oxidase) 作用而降解为 Δ'-吡咯啉-5-羧酸 (Δ' pyrroline-5 carboxylic acid，简称 PC)，接着 PC 由依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD) 的 PC 脱氢酶 (PC dehydrogenase) 作用而分解为谷氨酸。随后就按谷氨酸的分解代谢进行(图 5-21)。

从图 5-21 中看出，高脯氨酸血症可由两种不同的酶缺陷引起：缺乏脯氨酸分解代谢第一步的脯氨酸氧化酶产生 I 型的高脯氨酸血

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

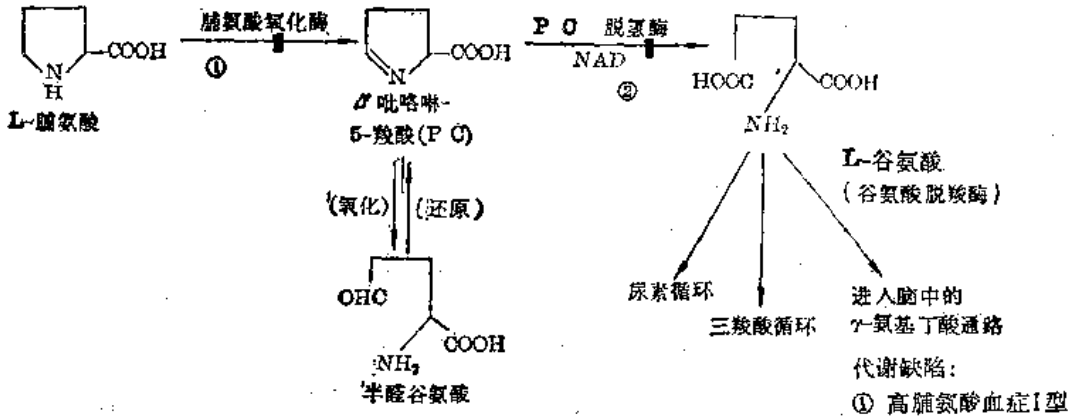


图 5-21 脯氨酸的分解代谢

症；而缺乏第二步的 PC 脱氢酶为 H 型的高脯氨酸血症。

二、高脯氨酸血症 I 型：本病发现于1961年[117]，是一种稀有的遗传性疾病。

〔临床症状〕 普遍有遗传性肾病。大多数患者有轻度精神迟钝和耳聋症状，少数患者没有症状。

〔生化异常〕 氨基酸层析发现一致的血浆脯氨酸浓度升高；尿中出现亚氨基-甘氨酸尿症(imino-glycinuria)，即尿中脯氨酸、羟脯氨酸和甘氨酸排泄都过多。

正常情况下，血浆 L-脯氨酸浓度为 0.1～0.2 毫克分子/升，而患者脯氨酸的血浆浓度升高到 1～2 毫克分子/升，约为正常的10倍。

尿中亚氨基酸和甘氨酸排泄也明显增加，表 5-19 是一例 32 岁患者尿中的氨基酸含量[118]。

表 5-19 高脯氨酸血症 I 型患者尿液的氨基酸含量

测定对象	尿中亚氨基和甘氨酸含量(毫克/24小时)		
	脯氨酸	羟脯氨酸	甘氨酸
病 人	825	36	372
正常人	<10	0	68～199

〔病因〕 体外研究证明正常人的肝匀浆能有效地转变 L-脯氨酸为 PC，但患者不能，表示肝中脯氨酸氧化酶缺陷[118]，患者由于此酶的缺乏，脯氨酸在体内不能分解而积聚起来，血中脯氨酸浓度便明显升高。

对于为何出现亚氨基-甘氨酸尿症的解释，一般认为，脯氨酸、羟脯氨酸和甘氨酸在肾中有共同的转运系统[119]。由于脯氨酸的转氨能力非常低，当血浆浓度高于 0.8 毫克分子/升时，肾小管对脯氨酸的重吸收能力就饱和，因而竞争抑制肾小管对其他两种氨基酸的重吸收，结果脯氨酸、羟脯氨酸和甘氨酸在尿中的排泄便都增加，而表现出亚氨基-甘氨酸尿症[120]。关于亚氨基-甘氨酸尿症的发生原因以及这组氨基酸复杂的肾转运系统，我们在本章第三节中还要详细讨论。

至于本病的临床症状和氨基酸代谢异常之间是否存在因果关系，目前还未有直接证据[121]。

〔遗传〕 本病发病率低于 1/150,000，按常染色体隐性遗传。本病的脯氨酸代谢异常和肾病可能受不同的遗传控制的[121]。

〔诊断〕 实验诊断可采用尿和血的氨基酸分析。根据尿液中脯氨酸、羟脯氨酸和甘氨酸排泄增加和血浆脯氨酸浓度升高，并参考可能有肾病和耳聋等临床症状，而诊断为I型的高脯氨酸血症。

鉴别诊断应与肾转运缺陷产生的家族性(肾型)亚氨基-甘氨酸尿症〔familial (renal) iminoglycinuria〕[122]区分开。后者是因转运系统的基因突变所致；虽出现类似的尿排泄脯氨酸、羟脯氨酸和甘氨酸增加，但血浆的脯

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

氨酸浓度是正常的。

本病与新生儿出现的亚氨基-甘氨酸尿症相似，但后者是暂时性的，几个月后多为正常[122]。

〔治疗〕 脯氨酸是一种非必需氨基酸，体内容易由谷氨酸合成，因此饮食限制的效果不够理想。曾有人给病人喂养所谓"无脯氨酸饮食"（即饮食中的脯氨酸含量降至1.4毫克/公斤/日）能成功地使患者血浆和尿中的脯氨酸降低至正常的水平[123]，但其他临床症状未见改善，而且当给予此种"无脯氨酸饮食"四周后，病人出现鳞屑样皮疹（scaling rash），不得不补充脯氨酸饮食，此时皮疹即消失，但高脯氨酸血症又复出现，对于脯氨酸的饮食限制，有人认为是有益的，也有人认为对无临床症状的高脯氨基血症患者是不必治疗的[124]。

三、高脯氨酸血症II型：本病于1964年发现[118]，可能比I型更罕见。

〔临床症状〕 大多数患者有精神发育迟缓、惊厥或癫痫等神经病学症状。个别患者没有症状。

〔生化异常〕 本病患者血浆脯氨酸浓度通常高于I型，可达3.5毫克分子/升[120]。尿中可检出特异性的 Δ' 吡咯啉-5-羧酸(PC)，并有比I型患者更严重的亚氨基-甘氨酸尿症。

〔病因〕 由于尿中排泄PC，表明患者脯氨酸分解代谢第②步的PC脱氢酶是缺乏的(图5-21)。

此酶的缺乏可以解释代谢途径中前身化合物脯氨酸在体内的积聚。而且由于亚氨基-甘氨酸尿症的程度直接与高脯氨酸血症的程度成正比，因此，本病较高的血浆脯氨酸浓度必引起更严重的亚氨基-甘氨酸尿症。

〔遗传〕 本病按常染色体隐性遗传。至于与I型是否属于同一位点的不同突变所引起还未明确[121]。

〔诊断〕 实验诊断方法和I型相同。

本病与I型鉴别诊断的标准主要为本病有特征性的PC的排泄，其他鉴别指标列于表5-20中。

表5-20 高脯氨酸血症的鉴别诊断

	I 型	II 型	肾型亚氨基-甘氨酸尿症
病 因	脯氨酸氧化酶缺乏	PC脱氢酶缺乏	肾转运系统缺陷
临床特征	肾 病	惊 厥	不一致(常有精神迟钝)
血浆脯氨酸(毫克分子/升)	1~2	3.5	0.1~0.2
尿中 PC	无	有	无

Δ'吡咯啉-5-羧酸可用纸层析，水合茚三酮显色鉴定或根据尿液与0.5%邻氨基苯甲醛(o-aminobenzaldehyde)和5%三氯醋酸的乙醇溶液生成的黄色反应进行定量测定[118]。

杂合子没有临床症状及生化异常。

〔治疗〕 本病的限制饮食疗法效果不佳，但有人根据氨基酸转运的竞争性抑制原理，在限制脯氨酸饮食（10毫克/公斤/日）的基础上，补充大量的甘氨酸(每日3次，每次10克)以竞争抑制对脯氨酸的转运，结果血浆的脯氨酸浓度迅速降低到1毫克分子/升，采用这种方法可以使患者血浆的脯氨酸长期维持在低水平上[120]。但未见神经学等临床症状改善，是否由于治疗开始较晚的缘故，因此今后尚需对此法进一步研究。

5.2.7.2. 羟脯氨酸血症

〔羟脯氨酸的代谢〕 人体的羟脯氨酸主要分布于胶原蛋白中，胶原中的羟脯氨酸大多数直接由脯氨酸羟化而生成，这个羟化作用需要维生素C和Fe^{++}。

应用同位素研究技术证明尿中的羟脯氨酸是由胶原衍生来的，随着胶原的降解，羟脯氨

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

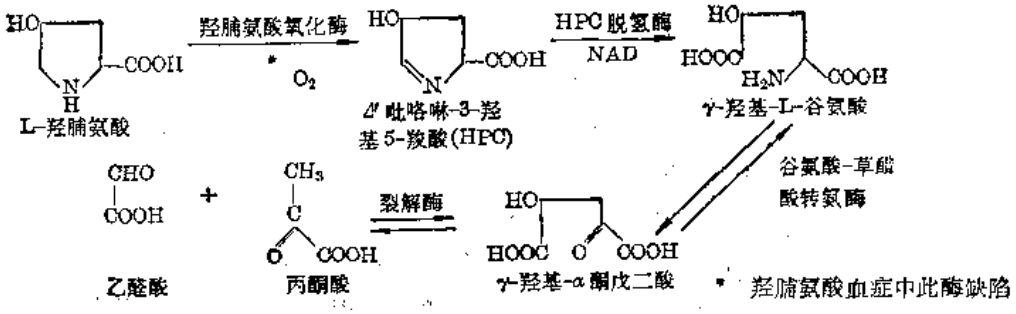


图 5-22 羟脯氨酸的分解代谢

酸以游离的或结合到各种肽上的形式释放出来，其中结合的羟脯氨酸迅速被肾排泄，而游离的羟脯氨酸迅速在肝内分解代谢，所以尿中的羟脯氨酸 95% 以上以肽的形式存在。

游离的羟脯氨酸在肝中的分解代谢表示于图 5-22 中。

图 5-22表明，L-羟脯氨酸在肝中受羟脯氨酸氧化酶的作用，代谢为 Δ' 吡咯啉-3 羟基-5'羧酸(HPC)，然后经过一系列的酶促反应，最后生成丙酮酸。如果缺乏羟脯氨酸氧化酶，代谢途径就堵塞，L-羟脯氨酸便在体内积聚起来，于是产生羟脯氨酸血症。

〔临床表现〕 精神发育迟缓，动作过多(hyperacting)。部分病人出现血尿和脑电图异常。

〔生化异常〕 血浆游离羟脯氨酸浓度升高到 0.2～0.5 毫克分子/升，比正常值(<0.01 毫克分子/升)高 20 倍以上[116]。

尿中游离羟脯氨酸的排泄显著增加，达300 毫克/24 小时，而正常的尿液中测不出[125]。

〔病因〕 本病患者可能由于肝中缺乏羟脯氨酸氧化酶，因此血和尿中羟脯氨酸的浓度显著升高，但羟脯氨酸的氧化产物HPC的排泄不增加[126]；甚至按 200 毫克/公斤口服羟基-L-脯氨酸后，尿中仍不排泄 HPC(图 5-23)。

和高脯氨酸血症不同，本病不出现亚氨基-甘氨酸尿症。一般认为这是由于患者血浆中羟脯氨酸的水平虽然明显升高，但转运系统仍未饱和，因此不出现肾小管转运系统上的

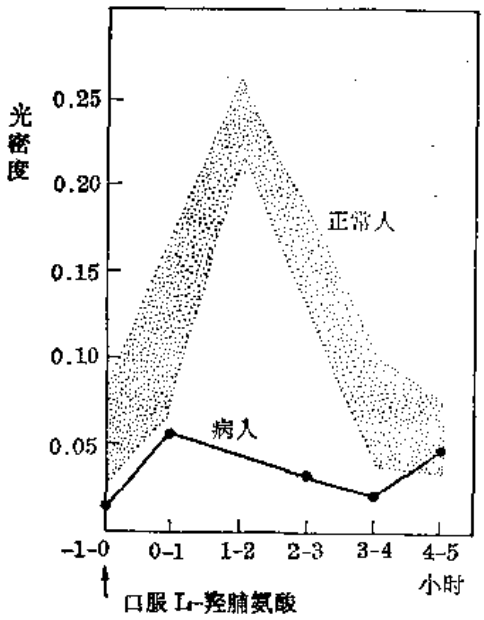


图 5-23 口服L-羟脯氨酸后，尿中 HPC 的排泄

竞争现象[116]。

本病的生化异常和精神缺陷之间的关系目前尚未明确。

〔遗传〕 本病按常染色体隐性遗传，它与高脯氨酸血症是受不同位点的基因控制的。

〔诊断〕 可采用简便的纸层析分析尿液，根据尿中特异性的羟脯氨酸浓度显著升高，容易对本病作出诊断。

进一步可作血清的单向纸层析，用靛红(isatin)染色，正常血清没有显色反应，而当血清的羟脯氨酸浓度高于 0.08 毫克分子/升时，显紫色的阳性反应，据此诊断出羟脯氨酸血症[131]。

〔治疗〕 采用限制羟脯氨酸饮食的方法.

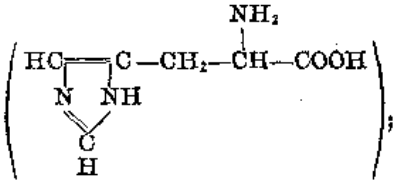
指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

并不能降低血浆和尿中的羟脯氨酸含量，因为大量的羟脯氨酸仍可从骨胶原中释放出来。考虑到在骨胶原中脯氨酸的羟化作用需要维生素C作为辅酶，有人采用限制维生素C饮食5个月，但也未见效果[121]。

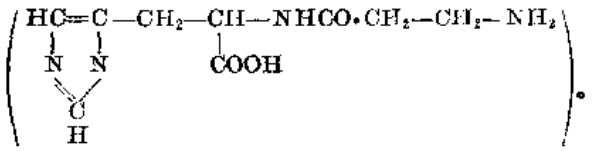
根据氨基酸转运的竞争抑制原理，给病人口服甘氨酸，每日3次，每次15克，患者血中羟脯氨酸浓度明显降低；若在口服甘氨酸同时，补加10克的脯氨酸，可使血浆中羟脯氨酸浓度进一步降低到0.06毫克分子/升[120]。

5.2.8. 咪唑氨基酸代谢缺陷

组氨酸是一种咪唑氨基酸，因为它由一个咪唑环和一个丙氨酸侧链构成



组氨酸在体内可以和丙氨酸结合成一种咪唑二肽，叫做肌肽。下面介绍组氨酸和肌肽的代谢缺陷：



5.2.8.1. 组氨酸血症 人体内缺乏组氨酸酶(histidase)而产生的代谢缺陷称为组氨酸血症(histidinemia)。本病于1961年发现[127]，显著特征为言语障碍，以及血和尿中组氨酸浓度升高[128,129]。

〔组氨酸代谢〕 人体的组氨酸来源于蛋白质的降解、饮食和体内合成三个方面。对于组氨酸的生物合成，在微生物和植物中已研究得比较清楚，但在哺乳动物中其细节尚未明瞭。

组氨酸的分解代谢途径表示于图5-24。

组氨酸在人体内的主要分解途径是通过组氨酸酶的非氧化脱氨作用转变为尿狗酸(ur-

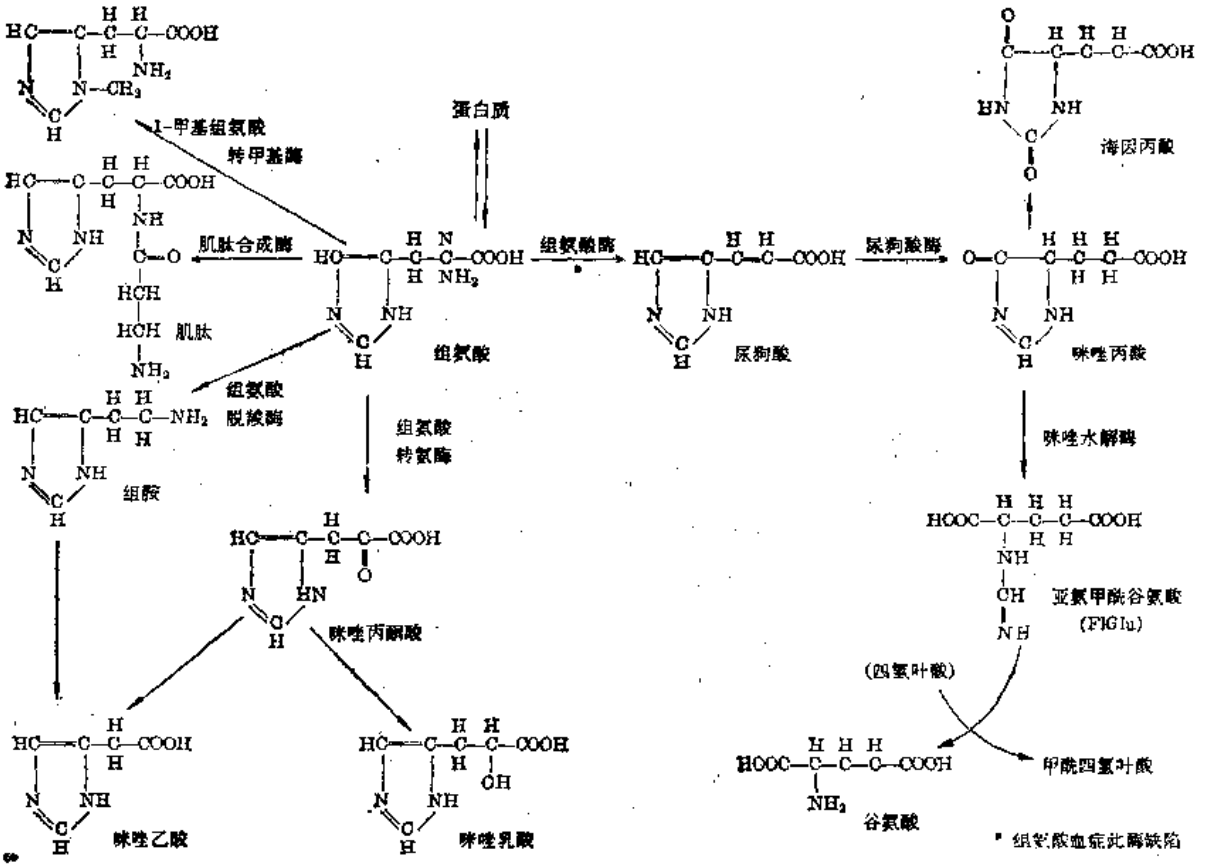


图5-24 组氨酸的代谢途径

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

ocanic acid)，然后由尿狗酸酶(urocanase)的作用水解为咪唑丙酸(imidazolepropionic acid)。咪唑丙酸经咪唑水解酶作用而转变为亚氨甲酰谷氨酸〔formiminoglutamic acid(简称(FIGLU)〕，并最后合成谷氨酸。

此外，组氨酸在人体内通过脱羧酶的脱羧作用转变为组胺(histamine)，组胺是一种强有力的血管舒张剂，能刺激胃酶的分泌，与过敏的病理生理学关系密切。组氨酸α-与β-丙氨酸缩合生成肌肽(carnosin)，肌肽富含于哺乳动物骨胳肌中，另外，组氨酸也象其他氨基酸一样，参加蛋白质的合成。在血红蛋白的氨基酸组成中，组氨酸的含量特别高。

组氨酸的分解代谢还有一条旁路，就是经组氨酸：丙酮酸转氨酶作用而转变为咪唑丙酮酸(imidazalepyruvic acid)。咪唑丙酮酸再通过氧化脱羧作用生成咪唑乙酸(imidazole-acetic acid)或还原为咪唑乳酸(imidazolelatic acid)。在正常情况下，这条旁路是不活跃的，但当催化组氨酸主要代谢途径的酶——组氨酸酶缺乏时，这条辅助通路就活跃起来，因而在组氨酸血症(组氨酸酶缺乏)的患者尿中排泄出大量的咪唑化合物。

〔临床特征〕 患者出生时正常，但在婴儿和儿童期感染的发病率较高。临床症状有很大的个体差异，部分患者身体比较矮小，有些出现异常脑电图、癫痫和中等到严重的精神发育迟缓的症状，大部分患者有不同程度的说话缺陷，包括发音困难和听觉记忆(auditory memory)的异常。

〔生化异常〕

(1) 血液：组氨酸浓度持续性升高，在一般情况下，患者血中组氨酸的范围为2.0～27.8毫克/100毫升，比正常浓度(0.41～1.9毫克/100毫升)[128]明显升高。组氨酸升高的范围在很大程度上取决于饮食的蛋白量，口服3～5克L-组氨酸后1～2小时，患者血中组氨酸水平升高到25～35毫克/100毫升。和组氨酸的情况相反，血中谷氨酸的浓度显著降低，禁食时以及组氨酸负荷后，纸层析分析均测不出血中的谷氨酸[126]。

血浆中5-羟色胺的浓度为0.012微克/毫升，约为正常值(0.1微克/毫升)的1/10[130]。

(2) 尿液：尿中组氨酸排泄持续性增加，而且增加的数量也与蛋白质的摄入量成正比。患者尿中组氨酸浓度的范围为3.5～34毫克/100毫升。为正常值的9倍以上[131](表5-23)。

尿中咪唑乳酸、咪唑乙酸和咪唑丙酮酸的排泄大量增加，约为正常值的30倍以上[132](表5-21)。

相反，在患者的尿中，组氨酸主要代谢途径的中间产物尿狗酸、咪唑丙酸、亚氨甲酰谷氨酸以及海因丙酸(hydantoinpropionic acid)都降低，以致测不出[132]。

(3) 脑脊液和汗液：脑脊液组氨酸浓度升高，达0.75毫克/100毫升，比正常值高3倍以上[127]。

正常人汗液中可测出组氨酸的代谢中间物尿狗酸，但病人汗液中没有尿狗酸[133]。

〔病因〕

(1) 代谢缺陷：由于病人血中组氨酸明显升高而谷氨酸显著减少。而且在尿和汗液中缺乏组氨酸分解代谢主要途径的中间物尿狗酸和咪唑丙酸、海因丙酸、亚氨甲酰谷氨酸，但大量排出组氨酸和代谢旁路生成的咪唑化合

表5-21 组氨酸血症病人尿液中的组氨酸和咪唑化合物(毫克/克肌酸酐)

受试者	组氨酸	咪唑丙酮酸	咪唑乳酸	咪唑乙酸
正常人(24例)	205.47 (50.03～385.88)	测不出	9.64 (4.82～19.02)	3.38 (1.02～6.83)
组氨酸血症病人(7例)	1823.8 (488.7～4259.1)	64.66 (26.55～135.89)	267.56 (69.60～790.9)	106.71 (17.89～352.84)

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

物，表明是组氨酸脱氨作用途径的缺陷(图5-24)。

当静脉注入尿狗酸，病人尿中尿狗酸、咪唑丙酸和亚氨甲酰谷氨酸排泄增加；但注入组氨酸后，上述中间物均测不出，这进一步说明本病的缺陷发生于组氨酸主要的分解代谢途径的第一步(图5-24)，即可能因缺乏组氨酸酶，不能进行脱氨作用，因而不能生成尿狗酸[183]。

直接测定皮肤上皮层及肝脏组织中的组氨酸酶活力(以测定组织生成尿狗酸的速率来表示)，证明患者的组氨酸酶活力是缺乏的[184]，表5-22是一个家族的测定结果。

表5-22 组氨酸血症家族及正常人的皮肤组氨酸酶活力

受试者		上皮层的组氨酸酶活力(生成的尿狗酸微克/小时/克鲜重皮肤)
组氨酸血症家族:		
组氨酸血症病人:		
1.(女)6岁		0(<1.5)
2.(男)5岁		0(<1.5)
妹	4岁	276(264~295)
父	31岁	193(166~219)
母	25岁	318(305~335)
正常对照者:		
儿童(8例)		740(579~910)
男性成人(12例)		413(249~731)
女性成人(12例)		502(263~732)

(2) 病因分析：组氨酸血症患者的代谢异常与精神缺陷等临床症状的关系还不清楚。本病和苯酮尿症相似，即血浆中血清素也显著降低，认为这可能是造成患者智力缺陷的原因[180]；但是另一方面，患者血中积聚的组氨酸比苯酮尿症患者血中积聚的苯丙氨酸要低，这是因为当组氨酸酶缺乏时，代谢旁路能以较高效力分解积聚的组氨酸，可能这也是本病的精神缺陷比苯酮尿症较轻的原因。

言语障碍和代谢异常尚没有明确的关系，有人认为患者说话的缺陷可能是由于智力低能和训练不足造成，不一定与代谢病直接有关[185]。

〔遗传〕 本病地理和种族分布十分广阔，发病率为1/11,000～1/14,000，对欧洲八个国家共215,503例新生儿的普查结果表明，发病率为1/12,000[186]。

本病患者数两性几乎相等，有些患儿的父母有亲婚史，杂合子有降低的组氨酸酶活力和某些生化异常(见下文的"杂合子鉴定")符合常染色体隐性遗传。

〔诊断〕

(1) 患者的诊断：诊断的方法与苯酮尿症相似。最简便的实验诊断方法是三氯化铁试验或采用微生物抑制试验，阳性反应者提示可能为苯酮尿症或组氨酸血症。

进一步可作氨基酸定量测定，测定24小时尿标本和病人血标本的组氨酸含量，血液组氨酸浓度高于3毫克/100毫升，以及尿中排泄的组氨酸多于500毫克/克肌酐的，表明为组氨酸血症。

最可靠的实验诊断是采集手指或脚趾剪下的皮肤角质层，测定角质层匀浆中组氨酸酶的活力[184]，缺乏组氨酸酶者证明为组氨酸血症。

(2) 杂合子鉴定：采用组氨酸的负荷试验，结果表明：正常人于口服组氨酸后尿中大量排泄甲酰谷氨酸(FIGIU)，而病人通常不能排泄FIGIU，其双亲的FIGIU排泄也比正常对照显著降低(表5-23)。

表5-23 口服L-组氨酸后尿中的亚氨甲酰谷氨酸排泄FIGIU排泄(微克分子)[187]

受试者	0～1小时	1～2小时	2～3小时	3～4小时	合计(0～4小时)
组氨酸血症病人	0	0	0	0	0
父亲	1.11	1.94	2.33	3.48	8.86
母亲	0.31	1.20	1.57	1.83	4.91
正常对照	2.14	6.66	7.60	5.89	22.3

根据组氨酸负荷试验的结果可以检出杂合子[187]，另外，酶分析证明，患者双亲的皮肤组氨酸酶的活力也明显低于正常值[129]。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

〔治疗〕 和苯酮尿症治疗相似，本病目前流行的治疗方法是限制组氨酸的饮食、低组氨酸饮食对患者生化异常的控制是有效的，低组氨酸食物喂养患儿，可使其血中组氨酸浓度降低一半[138]，并使血小板中降低的血清素恢复正常[139]。

本病的饮食治疗应尽早开始，在治疗期间需每月检查患儿的体重、身高和智力发育等，以保证婴儿正常生长的氨基酸需要量。采用这种方法治疗病人达两年之久，在治疗期间，患儿的身体和精神发育正常[140]。治疗本病的食物已制成商品出售[22]。

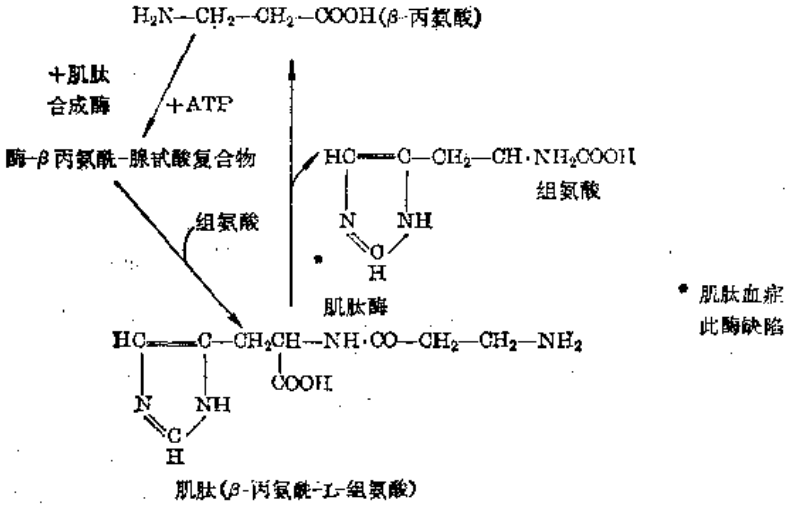


图 5-25 肌肽代谢途径

5.2.8.2. 肌肽血症 肌肽血症(carnosinemia)是一种稀有的先天性代谢缺陷。发现于1967年[141]，患者因血清肌肽酶(carnosinase)缺乏而致血浆肌肽(carnosine)含量升高，并从尿中大量排出，并发进行性精神发育迟缓和肌阵挛性癫痫(myoclonia epilepsy)等神经学疾病。

〔肌肽及其代谢〕 肌肽主要存在于哺乳动物和鸟类的骨胳肌中，在正常血浆中测不出肌肽，脑脊液中也只有很少的含量。对于骨胳肌中肌肽的生理功能，有人认为它可能作为缓冲剂，以稳定肌肉缺氧收缩时的 pH 变化。

人体中的咪唑二肽除肌肽外还有同型肌肽(homocarnosine)和鹅肌肽(anserine)等，它们在体内的分布和肌肽不同。同型肌肽(γ-氨基丁酰-L-组氨酸)存在于中枢神经系统，大脑中的含量约为 50 微克分子/100 克蛋白质(white matter)；鹅肌肽(β-丙氨酸-L-1-甲基组氨酸)不存在于人体组织中，但在大脑中可以见到。关于同型肌肽和鹅肌肽在中枢神经系统中的作用还不清楚。

肌肽在体内的代谢表示于图 5-25 中。

肌肽在骨胳肌中的合成由肌肽合成酶(carnosine synthetase)催化，肌肽合成酶需要 ATP 来预先活化 β-丙氨酸，结合成一种酶-β 丙氨酰-腺苷酸复合物，然后 β-丙氨酰那一部分就和 L-组氨酸结合，最后，二肽(β-丙氨酰-L-组氨酸)从酶中释放出来[142]。

同型肌肽在大脑中的合成，可能由同一种酶完成[143]；鹅肌肽的合成可能是由于转移一个甲基到预先合成的肌肽中而生成。这种转甲基作用由 S-腺苷酰甲硫氨酸、肌肽 N-甲酰转移酶(S-adenosylmethionine、carnosine N-methyl transferase)来执行[144]。

肌肽由肌肽酶(carnosinase)水解为 β-丙氨酸和组氨酸。肌肽酶是一种金属蛋白质，由锌离子活化。肌肽酶存在于肝、肾等组织中，它能水解鹅肌肽和同型肌肽；但存在于血中的血清肌肽酶不能水解同型肌肽[145]。

〔临床特征〕 出生时正常，生后 2～3 月出现肌阵挛性癫痫，脑电图表明有广泛的节律紊乱(widespread dysrythmia)。身体发育迟缓，严重精神迟钝，惊厥反复大发作和角弓反张，抗惊厥药物无效。部分患者有聋和盲症状，但眼底正常。大部分病人于婴儿或儿童期死亡。

〔实验室检查〕 肌肽和鹅肌肽在正常血浆中测不出，在正常尿中通常也是缺乏的，而肌肽血症患者在任何情况下血和尿中均含有肌

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 5-24 肌肽血症患者体液中的肌肽

饮 食	血浆中肌肽（微克分子/100毫升）	尿中肌肽（微克分子/100毫升）
常规饮食	0.5～0.8	1.28～1.69
无肉食72小时	0.1～0.4	0.54～0.97
食入鸡胸肉后	5.3	4.53

肽，甚至停止含肌肽食物 72 小时后，仍含有一定浓度的肌肽，特别当病人食入富含鹅肌肽和肌肽的鸡肉后，血和尿中肌肽显著增多[141]（表 5-24）。

〔发病原因〕 测定了正常人和肌肽血症患者血中的肌肽酶活力[145]，发现正常儿童血清水解肌肽的能力为 1.7～11.8 微克分子/毫升血清/16 小时，而患儿只有 0～0.8 微克分子/毫升血清/16 小时，说明患者血中肌肽酶是缺乏的。

血清肌肽酶的缺乏可以合理地解释患者血和尿中肌肽浓度的升高。至于在完全排除肌肽的食物来源 72 小时后，血和尿中仍有少量的肌肽，这可能是咪唑二肽慢慢地从其骨胳肌释放到循环系统中，加上血中缺乏肌肽酶，所以它能稳定地存在于血液并从尿中排泄。

血清肌肽酶的缺乏和生化异常目前还不能解释本病神经学症状的原因。因患者的骨胳肌中肌肽含量并不升高，而且脑脊液和大脑中没有肌肽，同型肌肽含量正常，说明本病的病因不是由于血清肌肽酶缺乏而引起肌肽在脑中的积聚。有人认为本病临床症状和血清肌肽酶缺陷，也许只是伴随发生的现象[146]，因此关于本病的病因还需进一步研究。

〔遗传学〕 本病散发于世界各种族[147]，首次报道的两个家族中有一个是华侨[141]。部分家族有亲婚史，并在同一个家族中有两个以上患病的同胞，表明本病可能按常染色体隐性遗传。

〔诊断和治疗〕 简易的实验诊断是作双向纸层析测定尿中的肌肽和鹅肌肽。在常规饮食的情况下，尿中能检出肌肽者，示肌肽血症阳性。

但应注意区别先天性的肌肽血症和肉食后出现的普通的肌肽尿。正常人当食入大量的家禽或肉类后，尿中可排出相当量的鹅肌肽和肌肽，并同时出现鹅肌肽的水解产物 1-甲基组氨酸；但肌肽血症患者由于缺乏血清肌肽酶，所以尿中始终没有 1-甲基组氨酸排出，因此，如尿中有鹅肌肽，但缺乏 1-甲基组氨酸者可诊断为肌肽血症。

血清肌肽酶活力测定，作为本病诊断的可靠指标。由于患儿的双亲多数表现血清肌肽酶活力降低[146]，肌肽酶活力的测定可作为杂合子鉴定的参考。

本病目前尚无有效的疗法，由于断绝食物的来源后，肌肽仍可自内源产生，所以饮食限制是无效的。有人提出补充锌剂以激活缺陷的血清肌肽酶[148]。要找出合理的疗法尚需对本病病因进一步研究和认识。

5.2.9. 丙氨酸和色氨酸代谢缺陷

丙氨酸是中性的脂肪族氨基酸，色氨酸是中性的杂环氨基酸，这两种氨基酸的代谢缺陷都十分少见。为全面了解氨基酸的代谢缺陷，这里作简单介绍。

5.2.9.1. β-丙氨酸的代谢缺陷

一、β-丙氨酸的生成和分解：β-丙氨酸的合成和分解表示于图 5-26 中。

从图 5-26 看出，人体内的 β-丙氨酸可以由尿嘧啶和肌肽水解产生。组织中游离的β-丙氨酸又通过两条途径而分解：(1)在 β-丙氨酸-α-酮戊二酸转氨酶的作用下经转氨而生成丙二酸半醛，随后经脱羧作用而代谢为乙酸；(2)由肌肽合成酶的缩合作用而生成肌肽和其他二肽。

在 β-丙氨酸的分解代谢中，由于缺乏 β-丙氨酸-α-酮戊二酸转氨酶而引起体内的 β-丙氨酸浓度升高，称为高 β-丙氨酸血症(hyper-β-alaninemia)[149]。

二、高 β-丙氨酸血症

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

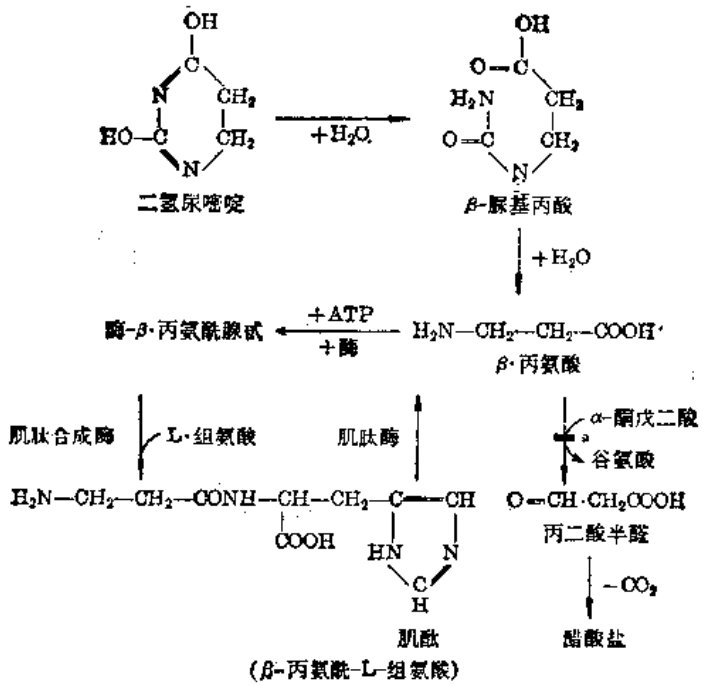


图 5-26 β-丙氨酸的生成和分解途径

• 催化这个反应的酶是 β-丙氨酸: α-酮戊二酸转氨酶，β-丙氨酸血症患者此酶缺陷

表 5-25 β-丙氨酸和γ-氨基丁酸在体液中的浓度

氨基酸	测定对象	血浆（微克分子/升）		尿（微克分子/克总氮）		脑脊液（微克分子/升）
		平均	范围	平均	范围	平均
β-丙氨酸	病人	33	20～51	564	140～1,060	45
	正常人	……	<14	……	<10	0
GABA	病人	4.4	1～7	81	25～400	1～2
	正常人	0	……	0	……	0

〔临床症状〕 出生后即出现嗜睡症状，喂养困难，间歇性癫痫大发作，对疼痛刺激反应差，肌张力降低。

〔生化异常〕 血浆、尿和脑脊液以及大脑、肌肉、肝、肾等组织中 β-丙氨酸和 γ-氨基丁酸(GABA)显著升高。(表 5-25)[150]，而且尿中排泄大量的 β-氨基异丁酸和牛磺酸。

大脑和肌肉中的肌肽含量比正常高 6 倍，并直接与游离的 β-丙氨酸成比例而升高，但血及尿中肌肽含量始终正常。

〔病因分析〕 β-丙氨酸在体内大量积聚表明是 β-丙氨酸代谢的缺陷，由于体内 β-丙氨酸显著升高，但丙二酸半醛没有变化，说明代谢途径上的阻塞发生在这两者之间，即 β-丙氨酸-α-酮戊二酸转氨酶 (β-alanyl-α-ketoglutaric amino transferose)的缺陷(图5-26)。这种转氨酶需要维生素 B_6 作为辅酶，曾试验给患者口服维生素 B_6 (10 毫克/日)，其 β-丙氨酸的排泄即速下降，给药中止后，排泄又显著升高，进一步说明是转氨酶的缺陷。

组织中肌肽含量升高，但血和尿中肌肽浓度正常，说明组织中肌肽升高的原因不是分解肌肽的肌肽酶缺陷，而归因于体内游离 β-丙氨酸的增多，因而合成过量的肌肽。

患者尿中除 β-丙氨酸外，还大量排泄 β-氨基异丁酸和牛磺酸等 β-氨基酸，可能 β-

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

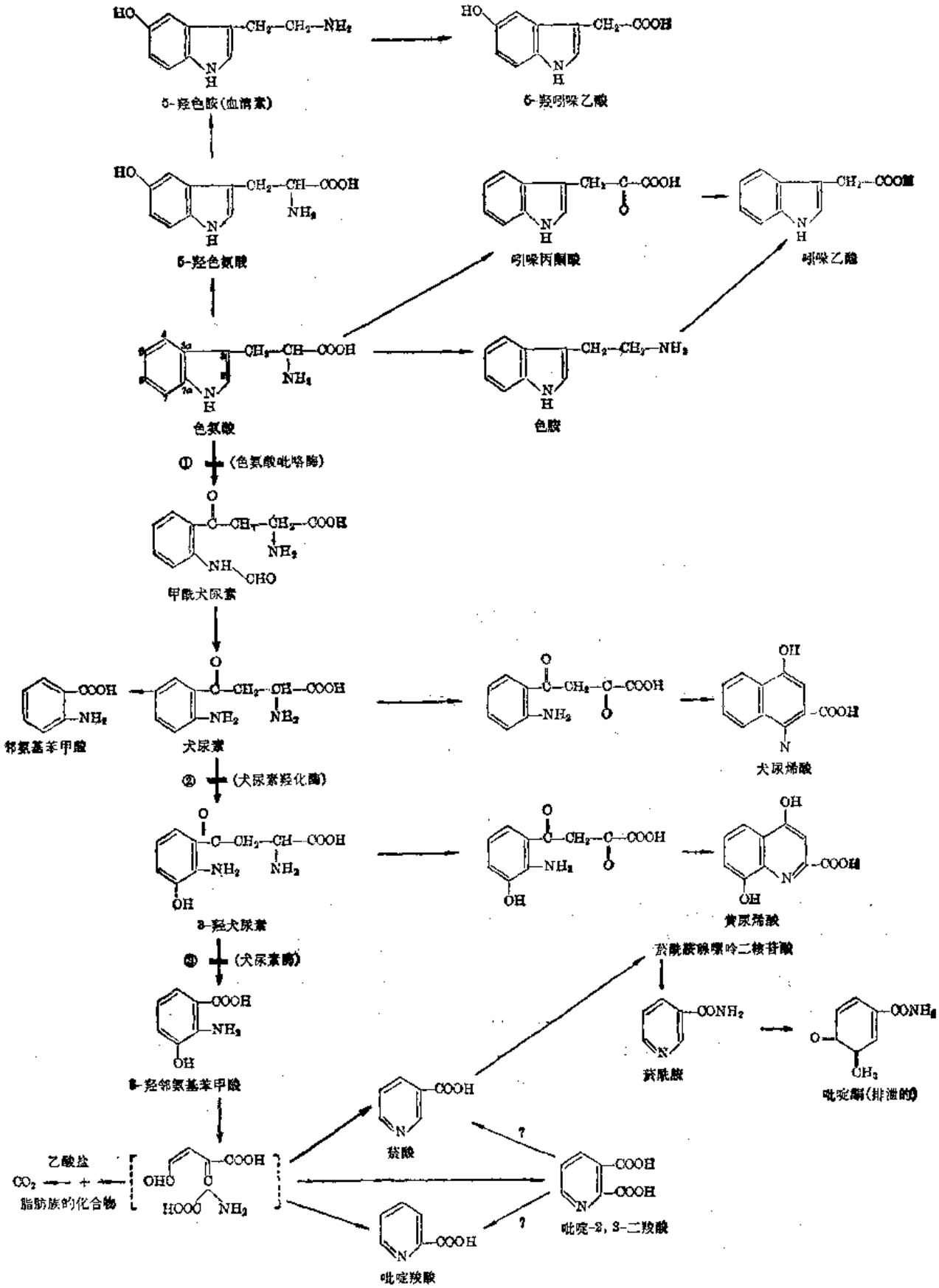


图 5-27 色氨酸的代谢途径

代谢缺陷：①高色氨酸血症 ②犬尿素尿症 ③羟犬尿素尿症

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

氨基酸化合物在肾中有共同的转运系统，那么本病由于酶缺陷引起的高浓度β-丙氨酸便可以竞争抑制另两种氨基酸在膜上的转运，使它们在尿中的排泄增加。

γ-氨基丁酸（GABA）仅存在于正常人的大脑组织中，而患者的体液及组织中均含有相当量的GABA。由于β-丙氨酸是GABA转氨酶的抑制剂[151]，可能是由于患者体内高浓度的丙氨酸竞争抑制GABA转氨酶，结果使GABA在体内积聚并从尿中排泄。GABA是一种神经抑制物质，可能由于患者GABA的显著升高，破坏了在大脑中的平衡，产生癫痫等神经症状。

〔诊断和治疗〕 本病呈常染色体隐性遗传。诊断可作尿液的氨基酸分析，根据尿中β-丙氨酸、β-氨基异丁酸等β-氨基酸含量的升高，特别当发现了在正常人尿中不存在GABA时，提示为β-丙氨酸血症。治疗可采用喂养低蛋白质、低嘧啶食物，并口服高剂量的维生素B_6等药物。抗惊厥和酮原食物对癫痫和嗜睡治疗无效。

5.2.9.2. 色氨酸代谢缺陷 色氨酸是一种必需氨基酸，主要代谢途径的产物是菸酰胺，旁路代谢生成5-羟色胺（图5-27）。5-羟色胺对神经系统的活力有重要作用；菸酰胺是一种维生素，缺乏时会产生糙皮病，它还是辅酶Ⅰ和辅酶Ⅱ的组成成分。因此，色氨酸代谢在人体中具有十分重要的意义。色氨酸的代谢缺陷已报道多种[152]，这些缺陷都因干扰菸酰胺等的正常合成而产生相应的生化异常，导致皮肤和精神症状，估计在智力低能的儿童中，5%有色氨酸代谢的异常[153]，现把色氨酸的代谢和代谢缺陷表示于图5-27和表5-26中。

还有一种色氨酸代谢病属氨基酸转运病，其发病原因不是由于色氨酸代谢酶的缺陷，而是由于小肠和肾小管吸收的障碍。关于氨基酸转运病我们将在下节讨论。

至此，我们介绍了目前已经发现的由于酶缺陷而引起的人体主要的氨基酸分解代谢病。关于这些氨基酸代谢病的酶缺陷，以及其主要的临床和生化特征，归纳于本书附录Ⅱ中。

表5-26 色氨酸的代谢缺陷

疾病	症状	酶缺陷	生化异常
高色氨酸血症[154] (hypertryptophanemia)	光敏性糙皮病，精神缺陷，小脑共济失调	可能为色氨酸吡咯酶 (tryptophan pyrrolase)缺乏	血浆和尿中色氨酸含量增加，口服色氨酸后升高更显著，但甲酰犬尿素和犬尿素不升高
犬尿素尿症[155] (kynureninuria)	硬皮病，吡哆醛治疗无效	可能为犬尿素羟化酶 (kynurenine hydroxylase)缺乏	犬尿素在尿中大量排泄，此外，邻氨基马尿酸、犬尿烯酸和甲酰犬尿素也明显升高
羟犬尿素尿症[156] (hydroxykynureninuria)	糙皮病，生长和精神发育迟缓，吡哆醇和菸酰胺治疗能改善症状	可能犬尿素酶 (kynureninase)缺乏	尿中大量排泄羟犬尿素，此外，犬尿素、犬尿烯酸和黄尿烯酸也增加

5.3. 氨基酸转运病

氨基酸转运病（disorder of amino acid transport）是指在氨基酸代谢中，由于细胞膜转运的缺陷而产生的氨基酸代谢病。早在1810年，一种叫做胱氨酸尿症（cystinuria）的氨基酸转运病已经引起人们的注意，1951年应用测定肾清除率（renal clearance）的技术，证明胱氨酸尿症是由于遗传性的肾小管转运缺陷，自此，便从膜转运的角度着手对这类疾病

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

进行研究[5]，开始了一个新的阶段。近代由于新技术的应用和细胞膜理论的发展，大大促进了氨基酸转运病研究的发展和对该病的认识，吸引着医学、生化学、细胞生物学和膜学(membranology)研究工作者的兴趣。而对于氨基酸转运病的进一步研究又为近代细胞膜理论的发展提供了宝贵的资料。

下面先介绍膜转运的近代概念，再讨论氨基酸转运病。

5.3.1. 氨基酸在细胞膜上的转运

氨基酸的转运，即氨基酸从细胞膜的一面转移到另一面，这个过程具有十分重要的生理意义。氨基酸在小肠的吸收，在肾小管的重吸收都依赖膜的转运。

5.3.1.1. *膜的结构和功能* 细胞膜的结构和功能的研究是近代细胞生物学和生物化学的一个重要领域。

由于电子显微镜、X线衍射、荧光免疫及同位素等新技术的广泛应用，人们关于细胞膜的概念发生了巨大的变化。现在，膜不再是一层简单的包裹细胞质的隔膜，而是一种具有特殊超微结构和功能的细胞器（organelle)[6]，担负着把分子转运进出细胞的重要任务，它和细胞的增殖、分化、信息转录、代谢、能量传递、运动、分泌、排泄、神经传导等都有关系。

1）膜的成分：细胞膜主要由脂质和蛋白质组成，并含有少量的糖、核酸和胆固醇等。构成细胞膜的脂质是一类磷脂分子，由极性部分的磷酸基团和非极性部分的脂肪酸链构成(图5-28)。

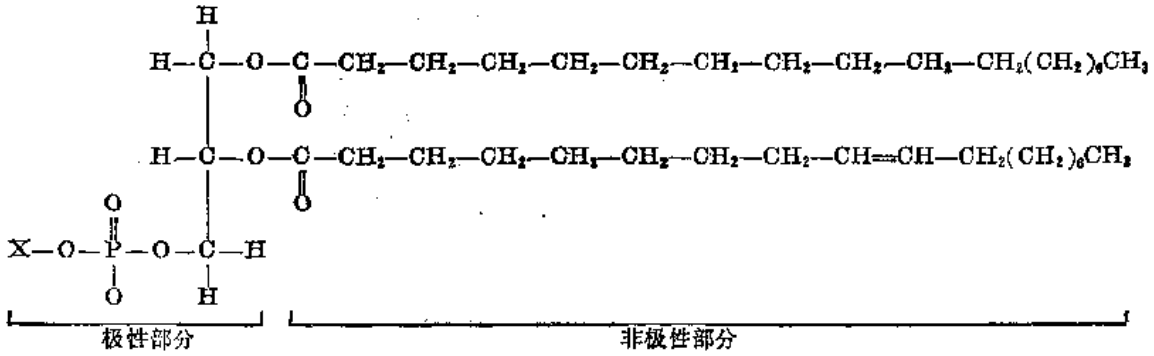


图5-28 磷脂的结构

2）膜的结构：关于细胞膜的结构，目前最流行的是70年代提出的膜结构的流动镶嵌模式（fluid mosaic model)[157]，按照这个模式，细胞膜是一种三层结构(trilaminar structure)，由磷脂双分子层和分配在磷脂双分子层中的蛋白质构成。所谓磷脂双分子层（bimolecular layer of phospholipids）是指两个磷脂分子非极性的脂肪酸链相接而成为磷脂层的内部，于是两个极性部分便朝外，而构成细胞膜的内外两面。这种排列称为膜的磷脂双分子层，是膜的基本骨架。而在细胞膜上作为"载体"("carrier")的蛋白质，则分配在磷脂双分子层中，其中一些蛋白质嵌进脂类基质(内在蛋白质)；而另一些蛋白质只是部分地嵌进脂质中(外在蛋白质)。应用电子自旋共振光谱(electro spinresonance spectroscopy)技术证明，膜中的脂质双分子层和蛋白质并非静止不动，而是不停地运动着，蛋白质分子可以在膜中上下转换运动(图5-28)[158]。

3）膜的功能：膜的一个最重要的功能是行使物质的转运。我们知道，细胞内液的氨基酸浓度比细胞外液的浓度要高，例如在肾的近曲小管细胞中，细胞内液的甘氨酸浓度是1～2毫克分子/升，而肾小球滤液的浓度只有它的1/10，因此氨基酸从低浓度的细胞外转运到高浓度的细胞内就不能依靠简单的扩散过程来完成，而是按逆浓度差和逆电化学梯度的方式转运，这种转运方式称为主动转运

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

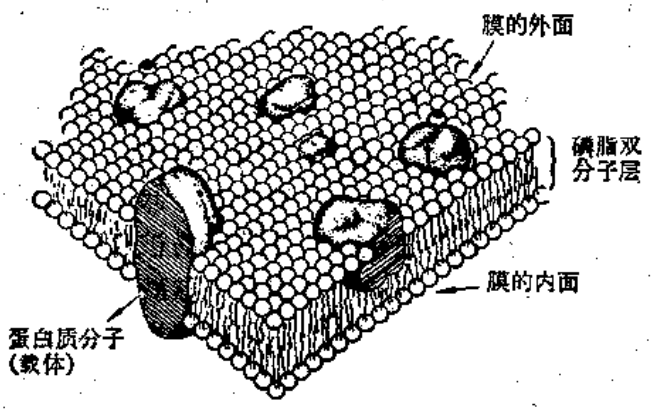


图 5-28 膜结构的流动镶嵌模式图
（表示蛋白质分配在磷脂双分子层中）

(active transport)。主动转运是一个依赖于钠离子浓度和代谢能量供给的过程[159]，其特征是膜上有载体〔或某类特异性的蛋白质(specific protein)〕负责把氨基酸搬运进出细胞膜[8]。最近已从微生物的细胞膜分离出这类特异的蛋白质，它们能够专一性地吸引转运的物质[160]。例如从大肠杆菌的膜上分离出一种接合亮氨酸的蛋白质，它对亮氨酸有一个接合常数(binding constant)，这个常数计算出与细菌本身的转运结果相似；应用蛋白质的荧光抗体(fluorescent antibodies)技术，发现缺乏这种蛋白质的突变细胞表现对亮氨酸转运的缺陷[8]。

根据膜上有特异性的转运氨基酸的载体，而且这种转运又依赖钠和能量供给的特点，最近提出了一种解释氨基酸转运的模式（图5-29）[159]。

按照这种模式，假定氨基酸的转运过程是：首先，氨基酸和细胞膜上的载体构成氨基酸-载体复合物(AC)，然后，AC 和钠离子(Na)相互作用而产生三元的氨基酸-载体-钠复合物(ACNa)，这种三元的复合物以某些尚未完全明确的方式通过膜，在膜的内表面，ACNa 复合物解离，氨基酸和钠离子进入细胞，而载体经过一些物理学或化学的变化，降低了对基质的亲和力而变成 C′，C′ 接受了代谢能量(~P)又恢复成为"高亲合力"状态的 C，于是重新行使其转运过程。

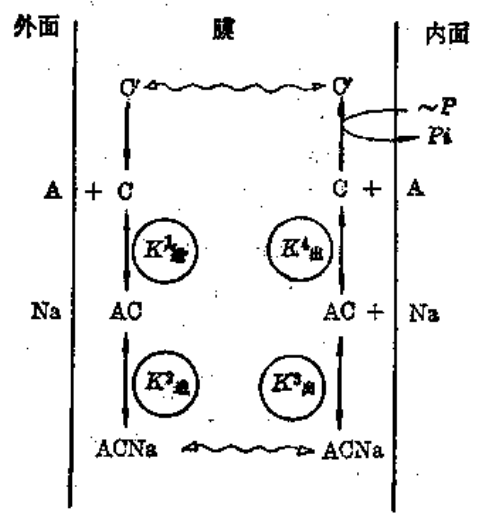


图 5-29 氨基酸的膜转运模式图
A：氨基酸 C：载体分子 C′："失活的"载体分子
Na：钠离子 K¹⁻⁴：进路和出路的接合与解离常数
~P：高能磷酸盐 Pi：无机磷酸盐

上面提出的膜结构模式和氨基酸转运模式综合了近代关于细胞膜的大量研究成果，它能够比较合理地解释氨基酸的主动转运，但是某些小分子还可能按被动扩散(passive transport)，即按通常的扩散法则，从高浓度通过半透膜向低浓度运动。对于氨基酸来说，当蛋白质饮食后，在小肠管腔和血浆之间便产生浓度梯度，使氨基酸能够按被动扩散转运。因此，在尿的生成和小肠吸收中被动扩散可能也起着相当重要的作用[159]。

关于膜的结构和功能，还有许多基本问题没有解决，如膜的合成过程，载体的性质，以及这些载体（特异的蛋白质）怎样嵌进脂类

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

基质又怎样行使其功能等。特别是这些特异蛋白质及其功能的遗传控制问题，与氨基酸转运病的关系特别密切，是近代分子生物学注视的问题。下面我们讨论氨基酸转运的遗传控制。

5.3.1.2. 氨基酸转运的遗传控制 细胞膜上有一种担负氨基酸转运的特异性蛋白质，前文称为"载体"，也有一些研究工作者叫做"反应位点"("reactive site")，泵("pump")，"透性酶"("permease")或"易位酶"("translocase")[159]。这类特异性载体蛋白质的发现，为转运的遗传控制和先天性氨基酸转运病的认识提供重要的依据。因为按照近代遗传学理论，蛋白质的合成是受遗传信息控制的，如果控制载体合成的遗传物质(结构基因)发生变异，载体的生成便缺陷，因此不能正常转运有关的氨基酸而产生氨基酸转运病。

上面我们谈到肾小管的氨基酸转运有五个不同的转运系统，应用口服氨基酸负荷试验和肠粘膜活组织转运的研究发现，小肠对于氨基酸的吸收（即氨基酸在小肠吸收细胞中的转运）也有同样五个专一性的转运系统[159]。那么，在小肠转运系统和肾小管转运系统之间有什么关系呢？

有一种遗传性的氨基酸转运病叫做家族性亚氨基甘氨酸尿症 (familial iminoglycinuria)，其中有一些病人的小肠和肾小管的亚氨基甘氨酸转运系统都存在缺陷；而另一些病人只在肾小管的转运上表现异常[120]，在其他氨基酸转运病，如胱氨酸尿症、高氨基二酸尿症和遗传性烟酸缺乏症(Hartnup 病)中也有类似的情况(261页)。说明人体的肠和肾组织的氨基酸转运存在明显的组织异质性。一般认为，在这两种组织中的氨基酸载体性质可能不同，因而转运的机制也各异，它们也许是受不同的遗传控制的[8]。

在氨基酸的转运上，由同一个转运系统转运的一组氨基酸，由于结构相似，它们在细胞膜上的转运是相互竞争抑制的，这是问题的一个方面；另一方面，在一组结构上相关的各个氨基酸中，它们与载体的亲和力以及转运能力又是各不相同，相互的竞争抑制也不是同等一致的。例如脯氨酸在肾小管中的转运能力非常低，因此高脯氨酸血症的病人，肾小管容易被脯氨酸饱和，结果抑制了肾小管对羟脯氨酸和甘氨酸的重吸收，出现亚氨基甘氨酸尿症(243 页)。与此相反，在羟脯氨酸血症中，由于羟脯氨酸转运能力相当高，因此病人血浆中羟脯氨酸浓度虽然比正常的高，但是还不足以饱和转运系统，所以不能出现亚氨基甘氨酸尿症。掌握氨基酸转运的竞争抑制原理，不仅帮助我们认识氨基酸代谢病的机制，而且能成功地用来治疗这类代谢病[120]。

此外，在氨基酸的转运中，一方面由专一性的转运系统负责一组氨基酸的转运；另一方面，又发现单一种氨基酸往往是由两个或多个特异的机制来转运。例如上面说到的亚氨基酸(脯氨酸和羟脯氨酸)和甘氨酸，这一组氨基酸的转运已经证明是由三个不同的机制来实行的，其中一种负责所有三种氨基酸，另一种专门负责两种亚氨基酸，第三种只对甘氨酸有效[120]。在这三种机制中，第一种转运能力最强。例如上面介绍的高脯氨酸血症和下面介绍的家族性亚氨基甘氨酸尿症就是由于竞争抑制或者第一种机制受到损害的结果，因此三种氨基酸在尿中的排泄都明显升高。

上面我们讨论的是专一性氨基酸转运病，另外有一类称为广泛性的氨基酸转运病的，情况有所不同，病人尿中排泄过多的并不只是一组氨基酸，而是多组氨基酸，甚至还包括葡萄糖和无机磷酸盐等物质的排泄异常。此类氨基酸转运病的病因不是由于结构基因的变异使载体的特异性蛋白质合成缺陷，而是由于各种不同的代谢疾病，引起机体生化中毒，耗竭细胞膜转运所需的能量，而致转运功能严重缺陷（如 Fanconi 综

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

合征)[160]；或者由于肾小管萎缩，肾小管周围的基底膜(basement membrane)增厚而阻碍氨基酸转运的缘故（如 Lowe 氏眼-脑-肾综合征)[8]。

以上我们讨论了氨基酸转运的近代概念，这些概念帮助我们认识氨基酸转运病的发病机制。可以预料，随着细胞膜研究的深入，我们对氨基酸转运病的认识必将更加深刻，对于这些疾病的控制和治疗也就更加有效。

5.3.2. 专一性氨基酸转运病

5.3.2.1. 胱氨酸尿症(cystinuria) 胱氨酸尿症是人们认识得最早的，又是最常见的一种先天性氨基酸转运缺陷，患者尿中大量排泄胱氨酸和氨基二酸，并出现尿路结石，占人类尿路结石症的 1～2%。由于本病特异的临床表现和复杂的转运机制，一百多年来，广泛吸引着生化学、病理学、遗传学、肾脏生理学研究工作者和临床医生的兴趣，是研究得最详尽的氨基酸代谢病之一[159]。

〔临床表现〕 本病出生时无异常表现，临床症状通常在 20～30 岁时表现明显。

(1) 尿路结石：患者输尿管和膀胱出现胱氨酸结石，结石症也常见于肾和骨盆中（图 5-30）。胱氨酸结石常继发肾或输尿管疼痛，血尿，排尿困难和尿路感染，可能出现肾机能不全和尿毒症。

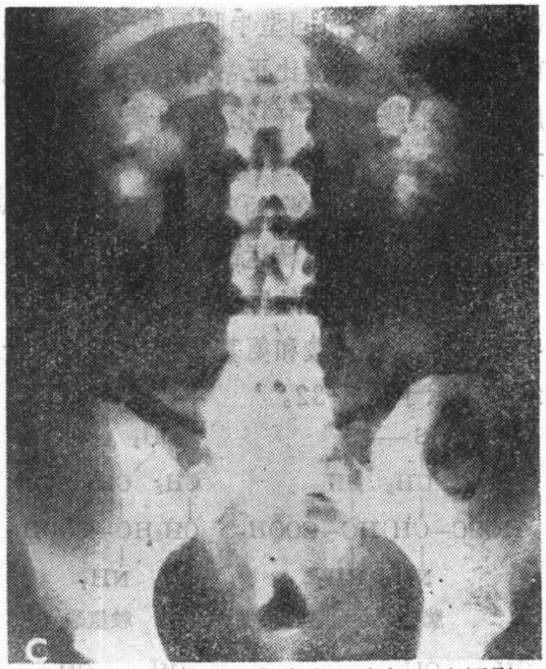


图 5-30 胱氨酸尿症患者的腹部X线摄影
从图中看到两侧的肾结石

(2) 胱氨酸结晶：患者的晨尿及浓缩尿易见到胱氨酸结晶，尿沉淀物的显微镜检查发现大量六角形胱氨酸结晶(图 5-31)。

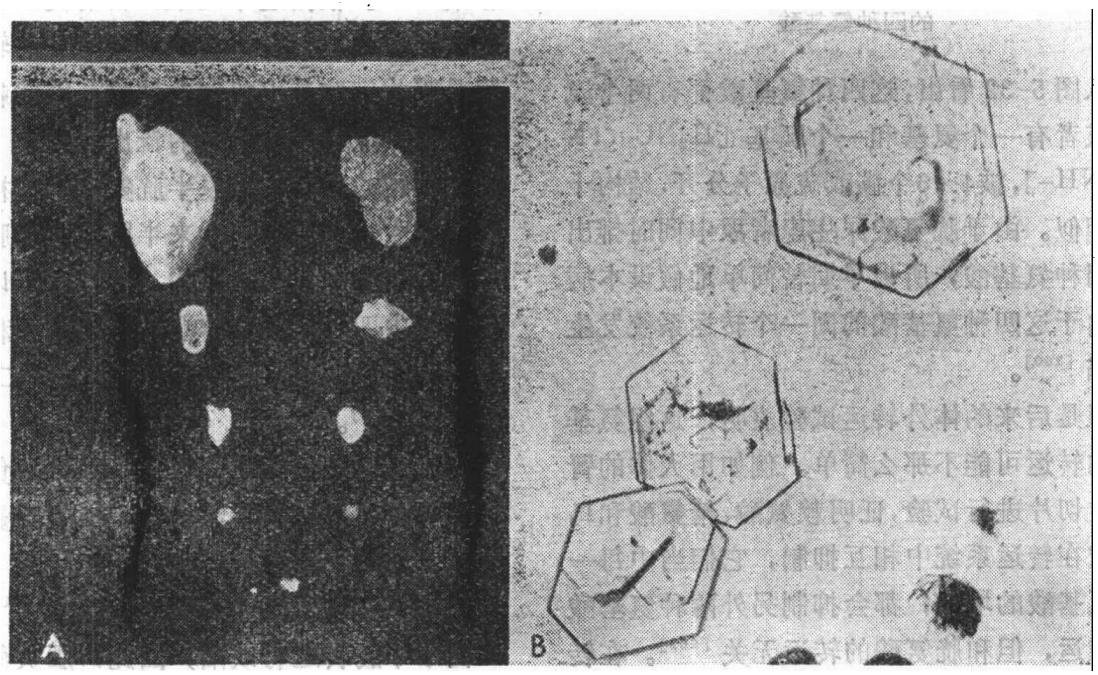


图 5-31 患者尿沉淀物中的胱氨酸结晶

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

（3）氨基酸尿：尿中大量排泄胱氨酸和氨基二酸（赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸），但是，氨基酸这样的排泄尚不致严重营养缺乏[159]。

另外，胱氨酸的前身或有关的代谢物，如甲硫氨酸、胱硫醚和同型半胱氨酸-半胱氨酸二硫化物等的排泄也比正常增多，尤以同型半胱氨酸-半胱氨酸二硫化物为著，达224毫克/24小时[162]。

〔发病原因〕 本病的发病原因是近曲小管和小肠上皮细胞的转运缺陷。

（1）肾小管转运缺陷：胱氨酸尿症患者尿中大量排泄胱氨酸和氨基二酸，它们的分子结构表示于图5-32。

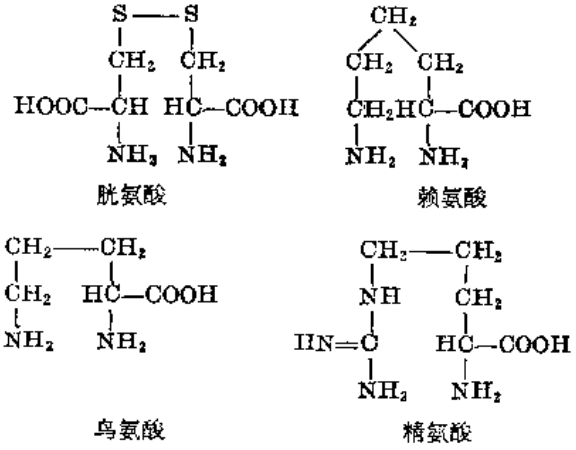


图5-32 胱氨酸尿症患者尿中大量排泄的四种氨基酸

从图5-32看出，这四种氨基酸都有两个氨基或者有一个氨基和一个胍基 [$H_2NC(:NH)NH-$]，被4～6个碳或硫原子分开，结构十分相似。由于胱氨酸尿症患者尿中同时排出这四种氨基酸，所以早期曾简单地假设本病是由于这四种氨基酸的同一个转运系统发生缺陷[160]。

但是后来的体外转运试验表明，这组氨基酸的转运可能不那么简单。例如用人体的肾皮质切片进行试验，证明赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸在转运系统中相互抑制，它们当中每一种氨基酸的增加，都会抑制另外两种氨基酸的转运，但和胱氨酸的转运无关[162]。在转运系统的特征上，胱氨酸的进路是完全依赖钠的，而赖氨酸则不然[8]。

后来，发现氨基酸转运病的实际情况也和原先提出的简单假说不符合。例如有一种氨基酸转运病，叫高胱氨酸尿症（hypercystinuria），和经典的胱氨酸尿症不同，病人尿中只有胱氨酸的排泄增多，而其他氨基二酸是正常的[163]，另外又有一种叫做高氨基二酸尿症（hyperdibasicaminoaciduria），患者对于赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸有肾小管重吸收缺陷，但对胱氨酸的重吸收是正常的[164]。

从上述的临床和试验结果，目前一般认为，在人体的肾小管中，对这四种氨基酸的转运可能有两个不同的系统，一个专负责胱氨酸，另一个则负责三种氨基二酸（赖氨酸、鸟氨酸和精氨酸），而和胱氨酸无关。怎样能把早期提出的认为是同一个转运系统的缺陷和当前认为有两个不同转运系统的看法统一起来呢？或者说既然有两个转运系统，怎样能解释同时出现两个系统的缺陷呢？

体外转运试验发现，在肾小管的吸收细胞中，半胱氨酸与赖氨酸（或精氨酸、鸟氨酸）有共同的出路，当细胞内的赖氨酸浓度增加时，便抑制半胱氨酸的流出，但对胱氨酸没有影响[165]。根据这个现象，目前提出了一个比较合理的解释：假设胱氨酸尿症的转运缺陷是吸收细胞流出机制的缺陷，因此赖氨酸等氨基二酸和半胱氨酸的流出便受到障碍，而在细胞内积聚，结果半胱氨酸不能被肾小管吸收而排到尿中，后来半胱氨酸在膀胱尿中因受弱酸氧化成胱氨酸。这样既可以解释患者尿中四种氨基酸排泄的增加，又和尿中发现大量的同型半胱氨酸-半胱氨酸二硫化物相符合[8]。

（2）小肠转运缺陷：通过氨基酸的负荷试验和体外的肠粘膜转运试验，证明胱氨酸和氨基二酸在小肠中有一个共同的转运系统，胱氨酸尿症病人这个系统是缺陷的[161]。

由于小肠转运有缺陷，因此口服负荷量的胱氨酸后，患者血中胱氨酸一般不升高；并且

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

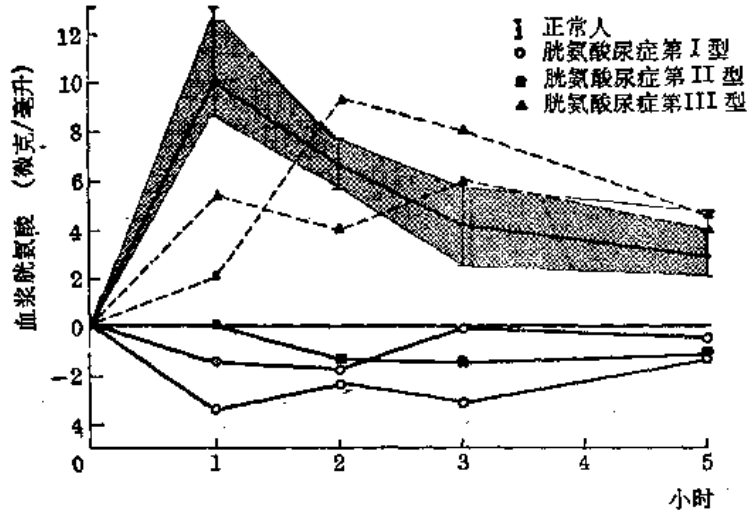


图 5-33 口服胱氨酸(0.05 微克分子/公斤体重)后血浆中胱氨酸浓度的变化

根据口服氨基酸后其血中氨基酸浓度的变化可划分为三种类型(图 5-33)。

对三种类型的胱氨酸尿症进行小肠的转运试验，结果列于表 5-27[150]：

表 5-27 胱氨酸尿症的三种类型

类型	小肠的转运能力			口服胱氨酸后血浆的胱氨酸浓度
	胱氨酸	赖氨酸	精氨酸	
I 型	缺陷	缺陷	缺陷	不升高
II 型	显著降低	缺陷	缺陷	不升高
III 型	存在	存在	存在	升高(较慢)

〔遗传学〕 发病率约为 1/16,000，无明显的地理和种族差异，患者性比 1:1，同胞再发病危险率是 25%。

本病按常染色体隐性遗传。胱氨酸的三种类型分别由三个不同的等位基因控制，各种类型胱氨酸尿症的基因型和表现型列于表 5-28 中。

表 5-28 各类胱氨酸尿症的基因型和表现型

遗传学名称	假定的基因型	表现型（尿中胱氨酸和氨基二酸的排泄）
正常的纯合体	n-n	正常
I 型杂合体	n-I	正常
II 型杂合体	n-II	增加(++)
III 型杂合体	n-III	增加(+)
I 型纯合体	I-I	增加(++++)
II 型纯合体	II II	同上
III 型纯合体	III III	同上
双杂合体	I-II	同上
双杂合体	II III	同上
双杂合体	I-III	同上

从上表可见 II 型和 III 型的杂合体尿中的胱氨酸和氨基二酸排泄量增加，可分析尿液鉴定之，但 I 型杂合体因尿排泄正常，只能利用胱氨酸和氨基二酸的小肠吸收研究来识别。

〔诊断和治疗〕

(1) 诊断：本病患者尿标本作氰化硝普盐试验，洋红色示阳性反应(详见同型胱氨酸尿症的诊断)，可作为诊断的参考。

进一步采用纸层析、纸电泳或柱层析分析血浆和尿液，可见患者血浆中胱氨酸、赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸浓度正常或降低，但在尿中上述氨基酸表现特异性升高，并常见半胱氨酸-同型半胱氨酸、甲硫氨酸和胱硫醚等排泄增加。

本病易与同型胱氨酸和下文介绍的胱氨酸代谢病(cystinosis)相混淆，现把这三种病列表比较于表 5-29 中，以供鉴别诊断。

(2) 治疗：本病治疗的原则是减少尿中胱氨酸的排泄，以防尿路结石症的发生。由于胱氨酸在碱性溶液中溶解度增加(图 5-34)，因此一般可简便地采用碱化尿液（至 pH7.5 以上）和大量摄入液体（4 升以上/日）的方

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

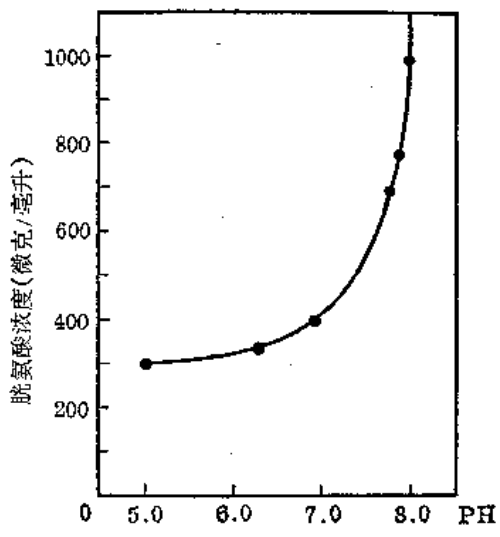


图 5-34 胱氨酸的溶解度和尿液 pH 的关系

表 5-29 胱氨酸尿症、胱氨酸代谢病和同型胱氨酸尿症的鉴别诊断

检查项目	胱氨酸尿症	胱氨酸代谢病	同型胱氨酸尿症
临床方面			
肾结石	阳性	阴性	阴性
胱氨酸的沉积	阴性	阳性	阴性
肾的机能不全	迟发	早发	阴性
异位的晶状体	阴性	阴性	阳性
Fanconi 综合征	阴性	阳性	阴性
实验室方面			
硝普盐试验	++++	(±)	++++
结晶尿症	阳性	阴性	阴性
病理的氨基酸尿症	胱氨酸和氨基二酸	各种氨基酸	同型胱氨酸

法，以增加胱氨酸在尿中的溶解[161]。

已形成结石症并有临床症状者，可施行手术摘除肾、输尿管或膀胱结石。也曾试用限制甲硫氨酸等的饮食，但对降低胱氨酸的排泄量效果不显著。

目前最显效的是青霉胺（penicillamine）疗法，通常的 D-青霉胺（$\beta\beta$-二甲基半胱氨酸）给药量为 1～2 克/24 小时，可使胱氨酸的排泄保持低于 200 毫克/克肌酐。在这种浓度下，结石极少形成，青霉胺疗法的原理是通过二硫化物的交换反应，便和体内的半胱氨酸组成半胱氨酸-青霉胺。由于半胱氨酸-青霉胺的溶解度比半胱氨酸显著增高，体内的半胱氨酸便大量溶解于尿中，因而减少胱氨酸的排泄和毒害[166]。虽然青霉胺疗法效果显著，但因有严重的副作用，包括发热、皮疹、白细胞减少、血小板减少和不可逆的肾病综合征等，因此应谨慎使用[167]。

5.3.2.2. 高胱氨酸尿症（hypercystinuria） 本病是胱氨酸的转运缺陷，和上面讨论的经典胱氨酸尿症不同，仅阻碍胱氨酸的肾小管重吸收，而对氨基二酸没有影响[163]。本病十分稀有，但由于对认识氨基酸的转运机制有重要的意义，下面作简要的介绍。

〔临床表现〕 患者尿中大量排泄胱氨酸，无其他临床症状。本病诊断主要根据尿氰化硝普盐试验阳性反应，尿中胱氨酸含量明显增加，但赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸排泄量没有变化。由于生化异常不引起临床症状，本病不需治疗。

〔转运机制〕 患者肾小管仅对胱氨酸的转运发生障碍，说明病人的肾小管中单独负责胱氨酸转运的系统发生缺陷。本病的发现有力地说明在人体的氨基酸转运系统中，除存在 5 个负责各一组氨基酸的专一性转运系统外(256页)，还有仅承担一个氨基酸转运的系统。为区别于上述的专一性氨基酸转运病，本病特称为基质特异的氨基酸转运病（substrate-specific disorder of amino acid transport）[159]。

5.3.2.3. 高氨基二酸尿症（hyperdibasicaminoaciduria） 本病为氨基二酸专一性转运系统的缺陷，也和经典的胱氨酸尿症不同，尿中胱氨酸排泄不增多，无尿路结石等临床症状[168]。

〔临床表现〕 婴儿出生时正常，断奶后出现腹泻、呕吐等胃肠症状，肝痛，消瘦，严重者有精神缺陷。

患儿当长大到能够自己选择饮食时，会自行拒绝牛奶、肉、鱼、蛋等蛋白质食物，而喜爱

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

谷物、蔬菜和果品，在这种自我限制饮食情况下，症状稍减。由于本病有这种不耐受蛋白质饮食的特征，故称为家族性蛋白质不耐症(disorder of familial protein intolerance)[168]。

患者尿中氨基二酸(赖氨酸、鸟氨酸和精氨酸)的排泄选择性地增加，尤以赖氨酸为显著，但胱氨酸浓度正常(<60 毫克/克肌酐)。喂养高蛋白质或氨基酸饮食，患者除增加氨基二酸排泄外，还出现高氨血症。

〔发病原因〕

(1) 转运缺陷：本病为氨基二酸(除胱氨酸外)的膜转运系统缺陷。肾清除率的研究表明赖氨酸的清除率明显增加，精氨酸的清除率变化较少，胱氨酸和所有其他氨基酸的清除率正常。因此患者尿中出现只限于赖氨酸、鸟氨酸和精氨酸选择性升高的生化异常。

(2) 代谢缺陷：由于患者高蛋白饮食会招致血氨明显升高(高氨血症)，但血中尿素不增加，表明可能存在尿素循环的缺陷，但当同时补充精氨酸时，病人血中尿素便升高，而且血氨不再增加。说明患者的尿素循环缺陷的原发机制是由于精氨酸缺乏，而不是尿素循环酶的缺陷(图 5-14)。

进一步测定患者肝组织的酶活力，证明每一种尿素循环酶都是正常的[169]。

〔遗传学〕 本病为常染色体隐性遗传，性比约为 1:1。杂合子无异常症状，但有些杂合子于高蛋白质负荷后尿中氨基二酸排泄增加。

根据在本病患者中有一部分能耐受正常的蛋白质饮食，另一部分不能耐受，认为存在不同的类型，它们可能是受不同的等位基因控制的[160]。

〔诊断和治疗〕

(1) 诊断：根据蛋白质不耐性的症状，以及饭后出现高氨血症，应考虑本病。进一步可应用层析或电泳方法，测定尿和血中的氨基酸含量，本病患者尿中赖氨酸、鸟氨酸和精氨酸排泄增加，表现显著的高赖氨酸尿症，但血浆中上述氨基酸含量正常。

(2) 治疗：适当限制蛋白质饮食以控制生化的异常，在低蛋白饮食的基础上，补充 L-精氨酸，可减轻高氨血症的发生[159]。

5.3.2.4. Hartnup 病 (Hartnup disease) Hartnup 病是中性氨基酸转运的缺陷，以糙皮病和持续性氨基酸尿为特征[170]。

〔临床表现〕 本病的临床症状有间歇性而且是可变的，症状随年龄而减轻。

(1) 皮疹：患者有糙皮病样的皮疹，表现光敏现象，受太阳照射而加重。

(2) 小脑共济失调：表现步态不稳，震颤和复视等小脑共济失调症状。有不同程度的神经学异常，可从最轻的情绪不稳定直到明显的精神错乱。

(3) 生化异常：

① 尿中排泄的中性 α-氨基酸的数量比正常值高 5～10 倍，包括脂肪族和芳香族的中性 α-氨基酸：丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、谷氨酰胺和门冬酰胺等；组氨酸的排泄也增加。

② 尿中含有大量的色氨酸代谢中间产物如吲哚酚硫酸盐、吲哚 3-乙酸和吲哚乙酰谷氨酰胺等。

③ 血浆中各种氨基酸的浓度正常。

〔发病原因〕

(1) 色氨酸代谢缺陷：色氨酸代谢的主要途径最后是生成烟酰胺(图 5-27)，烟酰胺是一种维生素，又是辅酶的组成成分，缺乏时会产生糙皮病等皮炎症状。由于本病患者出现特征性的糙皮病样皮炎，而且尿中排泄大量的色氨酸代谢物，表示色氨酸代谢缺陷。但由于血浆中色氨酸及其代谢物的浓度并不升高，因此代谢的缺陷就不可能是色氨酸中间代谢阻碍而使代谢物积聚，更可能是由于小肠转运的异常。

(2) 小肠转运缺陷：以下一系列试验证明患者的小肠对色氨酸转运缺陷[171]。给病人

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

口服色氨酸(100 毫克/公斤体重)发现：

① 服药 2 小时后，正常人血浆色氨酸浓度升高六倍，但患者血浆浓度变化不显著(图 5-27)。

② 与此相反，食入的色氨酸大量从病人的粪便中排出，但正常人的粪便中此时测不出色氨酸。

③ 此外，服药后的病人尿中排泄出大量的色氨酸分解产物，吲哚酚硫酸盐，吲哚 3-乙酸和吲哚乙酰谷氨酰胺等，认为这是没被吸收的色氨酸到达结肠后被细菌分解而生成的。

④ 因此，预先口服新霉素杀死肠道细菌，结果可以完全抑制上述吲哚化合物的排泄。

由于在病人的粪便中许多种中性 α-氨基酸的排泄均比正常值高几倍，而且粪便中氨基酸的类型与尿液中的十分相似，证明患者的小肠除对色氨酸转运缺陷外，对其他中性 α-氨基酸的转运也有异常。

对于这种广泛而又专一性的转运缺陷，目前有两种可能的解释：一是假定原发的原因是由于小肠对色氨酸特异的转运缺陷，致使色氨酸不能吸收而大量积聚，结果竞争抑制其他各种中性氨基酸的转运，因而引起中性氨基酸从尿和粪中排泄出来；二是患者小肠的中性氨基酸转运系统是缺陷的，由这个系统转运的一组中性 α-氨基酸的吸收便发生障碍而大量排泄出体外。

(3) 肾小管转运缺陷：本病唯一共同的特征是持续性的中性 β-氨基酸尿症，由于血浆的氨基酸浓度正常，说明此类氨基酸在尿中的大量排泄不是由于肾前的(或称为溢流的)作用，而是肾小管本身转运的缺陷。

尿中排泄的氨基酸型式是十分恒定，除中性 α-氨基酸大量排泄外，其他氨基酸包括氨基二酸，亚氨基酸和甘氨酸、二羧基氨基酸和 β-氨基酸在尿中的含量全都正常，说明本病的肾小管对中性 α-氨基酸有专一性的转运缺陷[159]。

(4) 病因分析：人体所需的蒸酰胺除一部分由食物供给外，通常有一半(约 20 毫克)是在体内由色氨酸合成，患者由于色氨酸的膜转运缺陷，色氨酸的吸收便发生障碍，致使蒸酰胺的合成明显减少。因此我们很容易用缺乏蒸酰胺来解释本病出现的光敏性皮疹的症状。

对于间歇性小脑共济失调的发病原因还不清楚，可能由于蒸酰胺缺乏；也可能由于小肠转运缺陷而使氨基酸在肠道内大量积聚，并经肠道细菌的脱羧作用而分解为各种胺类，如苯乙胺、酪胺和组胺，这些胺类和患者大量排泄的吲哚类物质在体内过多积聚是有毒的，因此患者的神经学症状可能是这类物质对机体产生毒害作用的缘故[159]。

〔遗传学〕 本病按常染色体隐性遗传，性比约为 1:1，在一般群体中发病率为 1/16,000。同胞中再发病的危险率是 25%。

杂合子没有临床和生化异常。目前尚无有效的杂合子鉴定方法。

〔诊断和治疗〕

(1) 诊断：患糙皮病而非营养缺乏的病人，特别是小脑共济失调的病人应怀疑此病。

进一步可作血液、尿液和粪便的氨基酸分析，根据血浆氨基酸浓度正常，但在尿和粪中的中性 α 氨基酸专一性的排泄增加，以及口服色氨酸后有大量的吲哚衍生物排出等特征，可确诊为 Hartnup 病[167]。

(2) 治疗：口服蒸酰胺 (40～250 毫克/日)，可使皮肤异常及精神缺陷明显改善。患者应避免暴晒太阳，以防皮疹加重。

此外，本病间歇发作期间，可口服新霉素以清除结肠细菌，减少因细菌脱羧作用而产生的吲哚或胺类有毒物质。

5.3.2.5. 家族性的肾型亚氨基甘氨酸尿症 (familial renal iminoglycinuria) 本病是亚氨基甘氨酸转运系统的遗传性缺陷[172]，特征为尿中大量排泄亚氨基酸和甘氨酸。它有别于高脯氨酸血症的原发酶缺陷而引起

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

亚氨基甘氨酸尿，关于亚氨基酸和甘氨酸的转运机制，在“氨基酸在细胞膜上的转运”(254页)中已讨论过，下面仅对与氨基酸转运有关的临床问题简单介绍。

〔症状〕 本病临床上一般无症状。个别病例虽然报告有精神迟钝或神经性耳聋等症状，但不一定与亚氨基甘氨酸尿症直接相关。

〔生化异常〕 患者的尿中排泄大量的脯氨酸、羟脯氨酸和甘氨酸，尿中甘氨酸浓度超过160微克分子/克尿总氮，但血浆浓度正常。

〔病因〕 本病的发病原因为亚氨基甘氨酸转运系统缺陷，脯氨酸、羟脯氨酸和甘氨酸的纯肾小管重吸收分别约为正常值的80%，80%和60%。

〔遗传〕 本病发病率为1/15,000，按常染色体隐性遗传，有三种变型，分别由三个不同的等位基因控制。Ⅰ型同时有脯氨酸的肠转运缺陷，其他两型的缺陷仅局限在肾小管转运系统，各种类型的亚氨基甘氨酸尿症的鉴别诊断列于表5-30：

表5-30 各种类型的家族性亚氨基甘氨酸尿症

等位基因	肾的症状		口服脯氨酸后血浆的脯氨酸(纯合子)
	纯合子	杂合子	
正常	正常	正常	增加
突变			
Ⅰ型	高亚氨基甘氨酸尿	正常	不增加
Ⅱ型	同上	正常	增加
Ⅲ型	同上	高甘氨酸尿	增加

〔诊断〕 本病因无临床症状，诊断仅根据尿液中含有大量的亚氨基酸和甘氨酸，而且血浆的氨基酸浓度正常。

〔治疗〕 本病不需治疗，患者寿命正常。

此外，有一种家族性的葡萄糖甘氨酸尿症(familial glucoglycinuria)，它和本病不同，病人仅表现肾型的高甘氨酸尿症和葡萄糖尿症，但没有其他氨基酸的肾小管吸收不良，说明是甘氨酸特异的转运系统缺陷[160]。

5.3.3. 广泛性氨基酸转运病

广泛性氨基酸转运病是指由于多个肾小管转运系统发生障碍，因此一组以上的甚至全部的天然氨基酸和酰胺从尿中大量排泄，出现广泛性的肾型氨基酸尿症(generalized renal aminoaciduria)，这种因转运系统缺陷而产生的广泛性肾型氨基酸尿，通常称为Fanconi综合征[159]。

此外，广泛性的肾型氨基酸尿又可由严重的肝缺损而产生，此时肝不能从门静脉系和体循环中提取游离的氨基酸，结果血浆中所有氨基酸的浓度均升高到病理学的水平，而超过肾小管重吸收的能力，于是大量的各种氨基酸便从尿中排出。但在这里，我们的讨论仅限于肾小管转运系统缺陷的广泛性肾型氨基酸尿症。

所谓Fanconi综合征，它是由各种各样的遗传性生化疾病或者外源性毒素，引起肾小管重吸收障碍而产生的。其特征为广泛性的氨基酸尿、糖尿病和磷酸盐尿等[8]。产生Fanconi综合征的常见原因可归纳于表5-31中[159]：

表5-31 Fanconi综合征的病因

- 先天性代谢缺陷
  - 胱氨酸代谢病(cystinosis)
  - 酪氨酸血症(tyrosinemia)
  - 半乳糖血症(galactosemia)
  - 遗传性果糖不耐症(hereditary fructose intolerance)
  - 糖元贮积病(glycogen storage disease)
  - 肝豆状核变性(Wilson's disease)
- 肾病或其他代谢病
  - 先天性肾小管酸中毒(congenital renal tubalar acidosis)
  - 肾病综合征(nephrotic syndrome)
  - 多发性骨髓瘤(multiple myeloma)
  - 甲状旁腺机能亢进(hyperparathyroidism)
- 外源的毒素
  - 重金属(镉、铀、汞、铅)
  - 化学物品(硝基苯、来苏儿、水杨酸、马来酸、变质的四环素)
  - 烧伤

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

5.3.3.1. Fanconi 综合征(Fanconi's syndrome)

〔临床表现〕

(1) 症状：本病为多种病因的综合征，均因继发肾小管转运的广泛性损害而表现症状。临床表现因病因而不同，最常见的症状有发热、呕吐、低磷酸盐佝偻病、酸中毒、体质软弱、脱水和生长迟缓，最后常因肾机能不全而死亡。

成人患者有骨软化和病理性骨折并常有低钾血症和多尿症；儿童患者常出现尿毒症或并发感染症状。

症状出现的时间取决于病因。一般于生后不久便产生 Fanconi 综合征。如胱氨酸代谢病于生后的头六个月，半乳糖血症和果糖血症于代谢物在血液中累积时，而肝豆状核变性待铜长期累积后才出现症状。

(2) 生化异常：患者一致地出现广泛性的肾型氨基酸尿症、糖尿症、磷酸盐尿和高尿酸尿。

血浆氨基酸浓度正常。

〔发病原因〕

(1) 转运缺陷：表现为肾小管转运系统的广泛性损害。本病和专一性的转运缺陷不同，转运障碍的原因可能不是由于载体对转运基质的亲和力发生变化，而是由于代谢缺陷或外源毒素引起肾小管生化中毒，抑制膜转运系统，使不能利用偶合自由能 (coupled free energy)，而产生氨基酸广泛性转运缺陷[160]。

(2) 病因分析：因原发病因不同，发病的机制也各异，主要都是由于异常的代谢物在肾小管沉积的结果。例如，胱氨酸代谢病、酪氨酸血症、半乳糖血症、糖元贮积病和肝豆状核变性等所致的 Fanconi 综合征就是分别由于过量的胱氨酸、酪氨酸、半乳糖-1-磷酸盐、糖元和铜在患者肾小管沉积，而引起肾小管转运缺陷。

肾小管转运的严重缺陷可造成一系列临床症状，如因磷酸盐的过多排泄引起低磷酸盐佝偻病、重碳酸盐和钾的大量丢失而致酸中毒和体质软弱，水分的严重丢失而出现脱水症状等。

(3) 遗传学：本病的遗传、发病率、性比和杂合子的特征取决于不同的病因，有关此种疾病的介绍可参考专著。

〔诊断和治疗〕

(1) 诊断：生化诊断主要是应用氨基酸的层析分析，患者表现广泛性氨基酸尿，而血浆氨基酸浓度正常，以及尿中含有大量的磷酸盐和葡萄糖。

本病应与肝功能衰竭鉴别诊断。因本病是由多种原因引起的(表5-31)，进一步应通过体检、病史等而鉴别出综合征的病因，以作为治疗的依据。

(2) 治疗：治疗的原则是补足因肾转运异常引起的大量物质排泄。如口服维生素D 5～40 万单位/日，并补充含中性磷酸盐的食物治疗低磷酸盐血症；摄入碳酸氢钾或柠檬酸钾以防低钾和肾小管酸中毒；以及大量补充液体防止脱水。另外，根据本病的不同病因，采用相应的治疗措施。

5.3.3.2. Lowe氏眼-脑-肾综合征(Lowe's oculocerebrorenalsyndrome) 除 Fanconi 综合征外，还发现一种性连锁的遗传病，即Lowe氏眼-脑-肾综合征与广泛性氨基酸尿有关。

〔临床特征〕 目前发现的全为男性患者，有先天性白内障，严重精神缺陷，声调高尖，低血压，佝偻病。

患者尿液表现广泛性肾型氨基酸尿、管型的蛋白尿、无机磷酸盐尿和低磷酸盐血症，以及肾小管酸中毒等。

肾小管的机能障碍随年龄而增加，常因并发感染、脱水和电解质不平衡而死亡[274]。

〔发病原因〕 转运缺陷假定是由于肾小管转运过程中能量代谢扰乱[7]，也有认为可能和肾小管周围的基底膜 (basement membrane) 增厚而妨碍溶液从肾小管细胞流出有

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

关[8]。

由于肾小管转运的广泛缺陷而产生广泛性肾型氨基酸尿、蛋白尿和低磷酸盐血症，因而引起本症的低磷酸盐佝偻病和电解质不平衡等严重症状。

本病为 X-连锁隐性遗传，杂合子没有异常[160]。

〔诊断和治疗〕 本病的诊断和治疗与 Fanconi 综合征相同。本病预后不良，所有病人均严重精神迟钝，多数于十岁前死亡。

上面我们介绍了氨基酸转运病两种主要的类型即专一性氨基酸转运病和广泛性氨基酸转运病，也提到如高胱氨酸尿症那样的单一种氨基酸转运缺陷即基质特异的氨基酸转运病(260页)。基质特异的氨基酸转运病目前发现的还有因色氨酸或甲硫氨酸的小肠转运障碍分别引起的色氨酸吸收不良 (tryptophan malabsorption)[175]和甲硫氨酸吸收不良综合征(methionine malabsorption syndrome)[176]。这些疾病都十分稀有，这里就不作介绍了，但为了鉴别和比较的方便起见，我们把上面讨论的各种氨基酸转运病按其运转系统缺陷的特征总结于表 5-32 中。

表 5-32 氨基酸转运病的比较

类别	病名	缺陷的转运系统		影响的氨基酸	遗传	临床症状
		组织	转运系统			
专一性氨基酸转运病	胱氨酸尿症 I、II型 III型	肾、肠 肾、肠(部分)	氨基二酸和胱氨酸转运系统	胱氨酸、赖氨酸、鸟氨酸和精氨酸	常染色体隐性	胱氨酸结石
	高氨基二酸尿症 I型 II III型	肾 肾、肠	氨基二酸转运系统	赖氨酸，鸟氨酸和精氨酸	常染色体隐性	腹泻、呕吐精神缺陷
	Hartnup病 I型 II型	肾、肠 肾	中性氨基酸转运系统	各种中性氨基酸和组氨酸	常染色体隐性	皮疹，间歇性小脑共济失调
	家族性肾型的亚氨基甘氨酸尿症 I型 II型	肾、肠 肾	亚氨基酸和甘氨酸转运系统	脯氨酸、羟脯氨酸和甘氨酸	常染色体隐性	一般无症状
基质特异的氨基酸转运病	高胱氨酸尿症	肾	胱氨酸转运系统	胱氨酸	常染色体隐性	无症状
	色氨酸吸收不良	肠	色氨酸转运系统	色氨酸	常染色体隐性	高钙血症
	甲硫氨酸吸收不良	肾、肠	甲硫氨酸转运系统	甲硫氨酸	常染色体隐性	腹泻、精神迟钝
广泛性氨基酸转运病	Fanconi 综合征(各种病因)	肾	所有的氨基酸转运系统	体内所有天然的氨基酸	常染色体隐性	由于病因不同而出现各种不同的症状
	Lowe 氏眼-脑-肾综合征	肾、肠	所有的氨基酸转运系统	体内所有天然的氨基酸	X-连锁隐性	白内障、低血压、精神迟钝

结 束 语

氨基酸代谢病是人体最经典的，又是最庞大的一类遗传性代谢缺陷。过去三十年来发现的氨基酸分解代谢病和氨基酸转运病达80余种，由于新技术的应用，近年来对氨基酸代谢病发现和研究的步伐更大大加快，目前估计人体氨基酸代谢病的发病率约为 1/1000。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

由于这类疾病死亡率相当高，而且未治疗的患者多有严重的临床后果，因此越来越引起人们的重视。

诊断技术（包括杂合子的检出和出生前诊断等）的进步和开展新生儿代谢病普查的结果，使我们能对此类病人及早采取措施和治疗，目前应用限制饮食、氨基酸竞争抑制和补给维生素等方法已成功地挽救和治愈了不少患者，但仍有不少病种未有理想的疗法，今后必须从多种途径（如缺陷酶的补充和诱发等）广泛开展研究。

随着生物化学、遗传学、细胞学的迅速发展和相互渗透，以及酶学、膜学等专门学科所取得的巨大成就，我们对氨基酸代谢病已经有了相当的认识。我们能够鉴定出目前发现的氨基酸分解代谢病中几乎所有缺陷的酶，并着手对氨基酸转运病的缺陷载体进行研究。这些工作促进了生物学和医学的发展，又使氨基酸代谢病的研究提高到一个新的水平。可以预料，通过遗传工程学的探讨，我们将能修复招致氨基酸代谢病的缺陷酶或缺陷载体，使所有的氨基酸代谢病都得到治疗。

参考文献

第一节 氨基酸的营养和分布

[1] Scriver, CR and Rosenberg, LE: Amino acid metabolism and its disorders, Major Probl. Clin. Pediatr., 10: 14, 1973

[2] Stifel, FB and Herman, RH: Is histidine an essential amino acid in man? Am. J. Clin. Nutr. 25: 182, 1972

[3] Snyderman, SE: The amino acid requirements of the infant. In "Heritable Disorder of Amino Acid Metabolism: Patterns of clinical expression and genetic variation." Edited by W. L. Nyhan. New York, John Wiley and Sons, pp 641~651, 1974

[4] Dobbing, J: Undernutrition in the developing brain. Am. J. Dis. Child., 120: 411, 1970

[5] Townes, PL: Trypsinogen deficiency disease. J. Pediat., 66: 275, 1965

[6] Matthews, DM: Clinical and nutritional implications of recent advances in protein absorption. In "Treatment of Inborn Errors of Metabolism" Edited by J. W. T. Seakins, R. A. Saunders and C. Toothill. Churchill Livingstone, pp 105~110, 1973

[7] Milne, MD: Some abnormalities of amino acid metabolism. In "Biochemical Disorders in Human Disease" third edition, Edited by R. H. S. Thompson, and I. D. P. Wootton, J. & A. Churchill, London, p. 555, 1970

[8] Segal, S: Disorders of renal amino acid transport. New Engl. J. Med., 294: 1044, 1976

第二节 氨基分解代谢病

芳香族氨基酸代谢缺陷

[9] Koch, R et al: In (3), pp. 109~140

[10] Scriver, CR and Rosenberg, LE: Amino acid metabolism and its disorders. Major Probl. Clin. Pediatr., 10: 290~369, 1973

[11] LaDu, BN: Alcaptonuria, In "The Metabolic Basis of Inherited Disease" Edited by J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, and D. S. Fredrickson, New York, McGraw-Hill Book Company, pp 308~325, 1972

[12] Knox, WE: Phenylketonuria, ibid, pp 266~295

[13] Kaplan, AR (曾溢滔译): 苯酮尿症，国外医学动态，9: 25，1963

[14] 房念东：苯丙酮酸尿症，中华儿科杂志，13: 406，1964

[15] 柴建华、刘祖洞：苯丙酮尿症的遗传学研究，复旦大学学报，9: 163，1964

[16] Wu Wen-yen: Chemical diagnosis of phenylketonuria: Report of 8 cases, Chinese Medical Journal, 83: 579, 1964

[17] Udenfriend, S: The hydroxylation of phenylalanine and antipyrine in phenylpyruvic oligophrenia. J. Biol. Chem., 203: 961, 1953

[18] Crome, L et al: A chemical investigation of the defect of myelination in PKU. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 25: 143, 1962

[19] 塚田裕三：来华学术报告，1977

[20] Levy, HL et al: Screening the normal population in Massachusetts for phenylketonuria. New Engl. J. Med., 282: 1455, 1970

[21] Berry, HK: Screening for genetic disorders. Fed. Proc., 34: 2134, 1975

[22] American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition: Special diets for infants with inborn errors of amino acid metabolism. Pediat., 57: 783, 1976

[23] Kennedy, JL et al: The early treatment of phenylketonuria. Amer.J. Dis. Childh., 113: 16, 1967

[24] O'Flynn, ME et al: Hyperphenylalaninemia without phenylketonuria. Amer. J. Dis. Child., 113: 22, 1967

[25] Guttler, F. and Wamberg, E: Persistent hyperphenylalaninemia. Acta, Pediat. Scand, 61: 321, 1972

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

[26] Baber, MD: A case of congenital cirrhosis of the liver with renal tubular defects akin to those in the Fanconi Syndrome. Arch. Dis. Child., 31: 335, 1956
[27] La Du, BN and Gjessing, LR: Tyrosinosis and tyrosinemia. In (11) pp. 296～307
[28] Gentz, J and Lindblad, B: p-Hydroxyphenylpyruvate hydroxylase activity in fine-needle aspiration liver biopsies in hereditary tyrosinemia. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 29: 115, 1972
[29] Gaull, GE et al: Biochemical observations on so-called hereditary tyrosinemia. Pediat. Res., 4: 337, 1970
[30] Carson, NAJ et al: Hereditary tyrosinaemia. Clinical, enzymatic and pathological study of an infant with the acute form of the disease. Arch. Dis. Childh., 51: 106, 1976
[31] Buist, NRM et al: In (3), pp 160～176
[32] Kennaway, NG and Buist, NRM: Metabolic studies in a patient with hepatic cytosol tyrosine amino transferase deficiency. Pediat. Res., 5: 287, 1971
[33] Garrod, AE: The Croonian lectures on inborn errors of metabolism. Lecture II. Alkaptonuria, Lancet, 2: 73, 1908
[34] 徐昭仁：黑尿酸尿症，中华内科杂志，70：150，1959
[35] 苏祖佑：黑酸尿症，中华医学杂志，49：441，1963
[36] 商英杰：汪千臣：黑酸尿症一例报告，中华内科杂志，13：844，1965
[37] Zannoni, VG et al: Oxidation of homogentisic acid to ochronotic pigment in connective tissue. Biochem. Biophys. Acta, 177: 94, 1969
[38] Witkop, CJ, Jr., et al: Oculocutaneous albinism, In (3), pp 177～261
[39] Fitzpatrick, TB and Quevedo, WCJr: Albinism, In (11), pp. 326～337
[40] Scriver, CR and Rosenberg, LE: Amino acid metabolism and its disorders, Major Probl. Clin. Pediatr., 10: 338, 1973
[41] Witkop, CJJr et al: Autosomal recessive oculocutaneous albinism in man: evidence for genetic heterogeneity. Amer. J. Hum. Genet., 22: 55, 1970

支链氨基酸代谢缺陷

[42] Dancis, J and Levitz, M: Abnormalities of branched-chain amino acid metabolism: Hypervalinemia, branched-chain ketonuria (Maple Syrup Urine Disease), isovaleric acidemia. In (11), pp 426～439
[43] Taylor, RT and Jenkins, WJ: Leucine amino transferase. II. Purification and characterization. J. Biol. Chem., 241, 4396, 1966
[44] Dancis, J et al: Hypervalinemia: a defect in valine transmination.Pediatrics, 39: 813,1967
[45] Connelly, JL et al: Branched-chain α-keto acid metabolism. I. Isolation, purification, and partial characterization of bovine liver α-ketoisocaproic; α-keto-β-methylvaleric acid dehydrogenase.J. Biol. Chem., 243: 1198, 1968
[46] Snyderman, SE: Maple syrup urine disease. In (3), pp 17～31
[47] Menkes, JH:Maple syrup urine disease: isolation and identification of organic acids in the urine. Pediatrics, 23: 348, 1959
[48] Dancis, J et al: Maple syrup urine disease: Branched chain ketoaciduria. Pediatrics, 25: 72, 1960
[49] Skaper, SD et al: Maple syrup urine disease: Branched-chain amino acid concentrations and metabolism in cultured human lymphoblasts Biochem. Genet., 14: 527, 1976
[50] Prensky, AL et al: Development of myelin in inherited disorders of amino acid metabolism. Arch. Neurol, 19: 552, 1968
[51] Tashian, RE: Inhibition of brain glutamic decarboxylase by phenylalanine, leucine and valine derivatives: A suggestion concerning the neurological defect in phenylketonuria and branched chain keto aciduria. Metabolism, 10: 393, 1961
[52] Bowden, JA et al: The inhibition of pyruvate decarboxylation in rat brain by α-ketoisocaproic acid. Biochem. Med., 5: 101, 1971
[53] Yuwiler, A and Geller, E: Serotonin depletion by dietary leucine. Nature, 208: 83, 1965
[54] Goodman, SI et al: The treatment of maple syrup urine disease. J. Pediat., 75: 495, 1968
[55] Dancis, J: Variants of maple syrup urine disease. In (3), pp 32～36
[56] Scriver, CR and Rosenberg, LE: Amino acid metabolism and its disorders, Major Probl. Clin. Pediatr., 10: 256, 1973
[57] Dancis, J et al: Intermittent branched-chain ketonuria. New Engl. J. Med., 276: 84, 1967
[58] Fischer, MH and Gerritsen, T: Biochemical studies on a variant of branched-chain ketoaciduria in a nineteen-year-old female. Pediatr., 48: 795, 1971
[59] Scriver, CR et al: Thiamine-responsive maple syrup urine disease. Lancet, 1:310,1971
[60] Wada, Y et al: Idiopathic hypervalinemia: probably a new entity of inborn error of valine metabolism. Tohoku J.Exp. Med., 81: 46, 1963
[61] Dancis, J et al: Hypervalinemia. A defect in valine transmination.Pediatr.,39: 813,1967
[62] Tada, K et al: Hypervalinemia. Amer. J. Dis. Child, 113: 64, 1967
[63] Levy, HL and Erickson, AM: Isovaleric acidemia. In (3), pp 81～97
[64] Levy, HL et al: Isovaleric acidemia. Results of family study and dietary treatment. Pediatr., 52: 83, 1973
[65] Nyhan, WL: New disorders of branched-chain amino acid metabolism. In (3), pp 98～106
[66] Gomperiz, D et al: Biotin-responsive β-methylcrotonylglycinuria, Lancet, 2: 22, 1971

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

[67] Daum, RS et al: An inherited disorder of isoleucine catabolism causing accumulation of α-methyl-β-hydroxybutyrate, and intermittent metabolic acidosis. Pediat. Res., 7: 149, 1973
[68] Rosenberg, LE: Disorders of propionate, methylmalonate, and vitamin B_{12} metabolism. In (11), pp 440~458
[69] Morrow III. G: Methylmalonic acidemia. In (3), pp. 61~80

含硫氨基酸代谢缺陷

[70] Greenberg, DM: Amino acid metabolism. Ann. Rev. Biochem., 33: 633, 1964
[71] Perry, TL: Homocystinuria. In (3), pp. 395~428
[72] Mudd, SH: Homocystinuria and homocysteine metabolism: Selected aspects,ibid, pp. 429~451
[73] Gerritsen, T and Waisman, HA: Homocystinuria: Cystathionine synthase deficiency. In (11), pp 404~412
[74] Bornstein, P: Disorders of connective tissues. In "Duncan's Disease of Metabolism". Sixth edition, Edited by PK. Bondy, Philadelphia, WB.Saunders Company, 1969, pp. 689~692
[75] Mudd, SH et al: An enzymatic defect. Science, 143: 1443, 1964
[76] Uhlendorf, BW and Mudd, SH: Cystathionine synthase in tissue culture derived from human skin: Enzyme defect in homocystinuria. Science, 160: 1007, 1968
[77] Kim, YJ and Rosenberg, LE: On the mechanism of pyridoxine responsive homocystinuria. II. Properties of normal and mutant cystathionine beta-synthase from cultured fibroblasts. Proc. Nat. Acad. Sci. US, 71: 4821, 1974
[78] Finkelstein, JD et al: Homocystinuria due to cystathionine synthetase deficiency: The mode of inheritance. Science, 146: 785, 1964
[79] Goldstein, JL et al: Cystathionine syntase activity in human lymphocytes: Induction by phytohemagglutinin.J. Clin. Invest., 51: 1034, 1972
[80] Hillman, RE: Megavitamin responsive aminoacidopathies, Pediatr. Clin. North Amer., 23: 557, 1976
[81] Levy, HL et al: A derangement in B_{12} metabolism associated with homocystinemia, cystathioninemia, homocystinemia, and methylmalonic aciduria. Amer.J. Med., 48: 390, 1970
[82] Mudd, SH et al: Homocystinuria associated with decreased methylenetetrahydrofolate reductase activity. Biochem. Biophys. Res. Commun., 46: 905, 1972
[83] Frimpter, GW: Cystathioninuria, Sulfite oxidase deficiency, and "β-mercaptolactate-cysteine disulfiduria". In (11), pp. 413~425
[84] Fleisher, LD et al: Cystathionine synthase deficiency: Heterozygote detection using cultured skin fibroblasts. Biochem. Biophys. Res. Commun., 55: 38, 1973
[85] Frimpter, GW et al: Distribution of sulfur in urine of patients with cystathioninuria before and during administration of pyridoxine. Metabolism, 25: 355, 1976
[86] Shih, VE et al: Sulfite oxidase deficiency, Biochemical and clinical investigations of a hereditary metabolic disorder in sulfur metabolism, New Engl. J. Med., 297: 1022, 1977
[87] Laster, L et al: A previously unrecognized disorder of metabolism of sulfur containing compounds——abnormal urinary excretion of S-sulfo-L-cysteine, sulfite and thiosulfate in a severely retarded child with ectopia lentis. J. Clin. Invest., 46: 1082, 1967
[88] Crawhall, JC: The uncommon disorders of sulfur amino acid metabolism: β-Mercaptolactate-cysteine disulfiduria, sulfite oxidase deficiency, the methionine malabsorption syndrome, and hypermethioninemia. In (3), pp 467~476
[89] Crawhall, JC et al: β-Mercaptolactate-cysteine disulfide in the urine of a mentally retarded patient. Amer. J. Dis. Child., 117: 71, 1969

尿素循环缺陷

[90] Bachmann, C: Urea cycle. In (3), pp 361~386
[91] Scriver, CR and Rosenberg, LE: Amino acid metabolism and its disorders. Major Probl. Clin. Pediatr., 10: 234, 1973
[92] Shih, VE and Efron, ML: Urea cycle disorders. In (11), pp. 370~392
[93] Freeman, JM et al: Congenital hyperammonemia. Association with hyperglycinemia and decreased levels of carbamylphosphate synthetase. Arch. Neurol., 23: 430, 1970
[94] Short,EM et al: Evidence for X-linked dominant inheritance of ornithine transcarbamylase deficiency. New Engl. J. Med., 288: 7, 1973
[95] Wick, H et al: Variants of citrullinaemia. Arch. Dis. Childh., 48: 686, 1973
[96] Terheggen, HG et al: Argininaemia with arginase deficiency. Lancet, 2: 748, 1969
[97] Lamar, C: Ammonia toxicity in rats: Protection by α-methylglutamic acid. Toxicol Appl. Pharmacol., 17: 795, 1970
[98] Levin, B et al: Hyperammonaemia: a deficiency of liver ornithine transcarbamylase. Occurrence in mother and child. Arch. Dis. Child., 44: 152, 1969
[99] Shih, VE: Early dietary management in an infant with argininosuccinase deficiency: Preliminary report. J. Pediat., 80: 645, 1972

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

赖氨酸代谢缺陷

[100] Scriver, CR and Rosenberg, LE: Amino acid metabolism and its disorders. Major Probl. Clin. Pediatr., 10: 250, 1973

[101] Chadimi, H: The hyperlysinemias. In (11), pp. 393～403

[102] Woody, NC and Pupene, MB: Derivation of pipecolic acid from L-lysine by familial hyperlysinemics. Pediat. Res., 5: 511, 1971

[103] Woody, NC: Hyperlysinemia. Amer. J. Dis. Child., 108: 543, 1964

[104] Colombo, JP et al: Congenital lysine intolerance with periodic ammonia intoxication. Lancet, 1: 1014, 1964

[105] Dancis, J: Abnormalities in the degradation of lysine. In (3), pp 387～392

[106] Simell, D et al: Saccharopinuria. Arch. Dis. Childh., 47: 52, 1972

[107] Gatfield, PD et al: Hyperpipecolatemia: A new metabolic disorder associated with neuropathy and hepatomegaly: A case study. Can. Med. Assoc. J., 99: 1215, 1968

甘氨酸和肌氨酸代谢缺陷

[108] Nyhan, WL: Nonketotic hyperglycinemia. In (3), pp. 309～323

[109] Yoshida, T et al: Physiological significance of glycine cleavage system in human liver as revealed by the study of a case of hyperglycemia. Biochem. Biophys. Res. Commun., 35: 577, 1969

[110] Gerritsen, T et al: A new type of idiopathic hyperglycinemia with hypoxaluria. Pediatrics, 36: 882, 1965

[111] DeGroot, CJ et al: Nonketotic hyperglycinemia: An in vitro study of the glycine-serine conversion in liver of three patients and the effect of dietary methionine. Pediat. Res., 4: 238, 1970

[112] Gerritsen, T and Waisman, HA: Hypersarcosinemia, a new error of metabolism. Fed. Proc., 24: 470, 1965

[113] Scott, CR: Sarcosinemia. In (3), pp. 324～333

[114] Gerritsen, T: Sarcosine dehydrogenase deficiency: The enzyme defect in hypersarcosinemia. Helv. Paediat. Acta, 27: 33, 1972

[115] Hagge, W et al: Hypersarcosinemia. Pediat. Res., 1: 409, 1967

亚氨基酸代谢缺陷

[116] Morrow, G III: Defects of amino acid metabolism. In (3), pp 334～342

[117] Scriver, CR et al: A new renal tubular amino acid transport system and a new hereditary disorder of amino acid metabolism. Nature, 192: 672, 1961

[118] Efron, ML: Familial hyperprolinemia: Report of a second case, associated with congenital renal malformations, hereditary hematuria and mild mental retardation, with demonstration of an enzyme defect. New Engl. J. Med., 272: 1243, 1965

[119] Mohyddin, F and Scriver, CR: Amino acid transport in mammalian kidney: Multiple systems for amino acids and glycine in rat kidney. Amer. J. Physiol., 219: 1, 1970

[120] Cooke, JR and Raine, DN: Competitive inhibition of renal tubular transport in the treatment of prolinaemia and hydroxyprolinaemia. In (6), pp. 97～103

[121] Scriver, CR and Efron, ML: Disorders of proline and hydroxyproline metabolism. In (11), pp. 338～350

[122] Scriver, CR: Familial iminoglycinuria. ibid, pp. 1520～1535

[123] Harries, JT et al: Low proline diet in type II hyperprolinaemia. Arch. Dis. Childh., 46: 72, 1971

[124] Mollica, F and Pavone, L: Hyperprolinemia: A disease which does not need treatment? Acta Paediatr. Scand., 65: 206, 1976

[125] Scriver, CR et al: Renal tubular transport of proline, hydroxyproline and glycine in health and in familial hyperprolinemia. J. Clin. Invest., 43: 874, 1964

[126] Efron, ML et al: Hydroxyprolinemia. II. A rare metabolic disease due to a deficiency of the enzyme "hydroxyproline oxidase" New Engl. J. Med., 272: 1299, 1965

咪唑氨基酸代谢缺陷

[127] Ghadimi, H et al: A familial disturbance of histidine metabolism. New Engl. J. Med., 256: 221, 1961

[128] Ghadimi, H Histidinemia: Emerging clinical picture. In (3), pp. 265～292

[129] La Du, BN: Histidinemia, In (11), pp. 338～350

[130] Holton, JB et al: Biochemical investigation of histidinemia. J. Clin. Path., 17: 671, 1964

[131] Wadman, SK et al: Automatic column chromatographic analysis of urinary and serum imidazoles in patients with histidinemia and normals. Clin. Chem. Acta, 31: 215, 1971

[132] Auerbach, VH et al: Histidinemia. J. Pediatr., 60: 487, 1962

[133] Brusilow, SW and Ikai, K: Urocanic acid in sweet: an artifact of elution from the epidermis. Science, 160: 1257, 1968

[134] Kihara, H et al: Histidinemia: Studies on histidase activity in stratum corneum. Biochem. Med., 2: 243, 1968

[135] Garvey, AM and Gordon, N: Histidinaemia and speech disorders. Brit. J. Disorders Commun., 4: 146, 1969

[136] Schmid-Ruter, E: Screening results in eight countries of Western Europe. Abstr. European Soc. Pediat. Res. Germany, September 11, 1972

[137] La Du, BN et al: Clinical and biochemical studies on two cases of histidinemia. Pedia-

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

tr., 32: 216, 1963
[138] Waisman, HA: Variations in clinical and laboratory findings in histidinemia. Amer. J. Ois. Child., 113: 93, 1967
[139] Corner, BD et al: A case of histidinemia controlled with lowhistidine diet. Pediatr. 41: 1074, 1968
[140] Griffiths, M: Clinical aspects of the dietary treatment of histidinaemia: A report of four cases., In (6), pp. 87~95
[141] Perry, TL et al: A new metabolic disorder associated with neurologic disease and ment aldefect. New Engl. J. Med., 277: 1219, 1967
[142] Meister, A: Biochemistry of the amino acids. Second edition, Vol. 1, New York, Academic Press, 1965, pp. 454~456
[143] Abraham, D et al: Distribution of homocarnosine in mammals. Arch. Biochem. Biophys., 99: 210, 1962
[144] McManus, IR and Benson, MS: Studies on the formation of carnosine and anserine in pectoral muscle of the developing chick. Arch. Biochem. Biophy., 119: 444, 1967
[145] Perry, TL et al: Serum-carnosinase deficiency in carnosinaemia. Lancet, 1: 1229, 1968
[146] Perry, TL: Carnosinemia. In (3), pp. 293~305
[147] Terplan, KL and Gares HL: Histopathology of the nervous system in carnosinase enzyme deficiency with mental retardation. Neurology, 22: 644, 1972
[148] Scriver, CR and Rosenberg, LE: Disorders of amino acid metabolism, Major Probl. Clin. Pediatr., 10: 370, 1973

丙氨酸和色氨酸代谢缺陷

[149] Scriver, CR et al: Hyper-β-alaninemia associated with β-aminoaciduria and γ-aminobutyricaciduria, somnolence and seizures. New Engl. J. Med., 274: 636, 1966
[150] Scriver, CR and Perry, TL: Disorders of β-alanine and carnosine metabolism. In (11), pp. 476~490
[151] Zachmann, M et al: The occurrence of γ-amino-butyric acid in human tissues other than brain. J. Biol. Chem., 241: 1355, 1966
[152] Scriver, CR and Rosenberg, LE: Amino acid metabolism and its disorders, Major Probl. Clin. Pediatr., 10: 483, 1973
[153] Sabater, J and Ricos, C: Abnormalities of tryptophan metabolism (kynurenine pathway) found in a group of 890 mentally retarded children. Clin. Chem. Acta, 56: 175, 1974
[154] Wong, PWK et al: A defect in tryptophan metabolism. Pediat. Res., 10: 725, 1976
[155] Price, JM et al: Tryptophan metabolism: A hitherto unreported abnormality occurring in a family. Arch. Dermatol., 95: 462, 1967
[156] Komrower, GM and Westall, R: Hydroxykynureninuria. Amer. Dis. Child., 113:77, 1967

第三节 氨基酸转运病

[157] Singer, SJ and Nicolson, GL: The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. Science, 175: 720, 1972
[158] Capald, RA: A dynamic model of cell membranes. Scientific American, 230(3): 27, 1974
[159] Scriver, CR and Rosenberg, LE: Amino acid metabolism and its disorders. Major Probl. Clin. Pediatr., 10: 143, 1973
[160] Scriver, CR and Bergeron, M: Amino acid transport in kidney. The use of mutation to dissect membrane and transepithelial transport. In (3), pp. 515~592
[161] Thier, SO and Segal, S: Cystinuria. In (11), pp. 1504~1519
[162] Fox, M et al: Evidence against a single renal transport defect in cystinuria. New Engl. J. Med., 270: 556, 1964
[163] Brodehl, J et al: Isolated cystinuria (without lysine-ornithine——argininuria) in a family with hypocalcemic tetany. Proc. Internatl. Cong. Neph., Washington, 1966
[164] Kihara, H et al: Hyperdibasicaminoaciduria in a mentally retarded homozygote with a peculiar response to phenothiazines. Pediatr., 51:223, 1973
[165] Schwartzman, L et al: A common renal transport system for lysine, ornithine, arginine and cysteine. Biochem. Biophys. Res. Commun., 23: 220, 1966
[166] Crawhall, JC et al: Effect of penicillamine on cystinuria. Brit. Med. J., 1: 585, 1963
[167] Crawhall, JC: Cystinuria——Diagnosis and treatment. In (3), pp. 593~617
[168] Kekkomäki, M et al: Familial protein intolerance with deficient transport of basic amino acids. An analysis of ten patients. Acta Paediatr. Scand., 56: 617, 1967
[169] Kekkomäki, M et al: Enzymes of urea synthesis in familial protein intolerance with deficient transport of basic amino acids. Acta Paediatr. Scand., 56: 631, 1967
[170] Milne, MD et al: The metabolic disorder in Hartnup disease. Quart. J. Med., 29: 407, 1960
[171] Jepson, JB: Hartnup disease. In (11), pp. 1486~1503
[172] Scriver, CR: Familial iminoglycinuria. ibid, pp. 1530~1535
[173] Schneider, JA and Seegmiller, JE: Cystinosis and the Fanconi syndrome. ibid, pp 1581~1604
[174] Abbassi, V et al: Oculo-cerebro-renal syndrome. Amer. J. Dis. Child., 115: 145, 1968

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

[175] Drummond, K et al: Blue diaper syndrome: Familial hypercalcemia with nephrocalcinosis and indicanuria. Amer. J. Med., 37: 928, 1964

[176] Hooft, C et al: Methionine malabsorption syndrome. Ann. Paediat., 205: 73, 1965

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

6 嘌呤和嘧啶代谢病

曾 溢 滔

6.1. 嘌呤代谢病

6.1.1. 嘌呤的代谢

关于人体内嘌呤的代谢途径可以表示于图6-1中。

6.1.1.1. 嘌呤的生物合成 从图6-1看出，人体内嘌呤核苷酸有两种：腺嘌呤核苷酸(AMP)和鸟嘌呤核苷酸(GMP)。这些嘌呤核苷酸在体内的合成可以通过几种不同的途径：

1）在磷酸核苷焦磷酸(PRPP)存在的条件下，游离的腺嘌呤通过腺嘌呤磷酸核苷转移酶的催化，转变为腺核苷酸(图6-1⑤)；而鸟嘌呤可通过次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核苷转移酶的作用而生成鸟核苷酸(图6-1⑥)。

2）AMP和GMP在体内由一些较小的先质通过一个共同的中间物肌苷酸(IMP)而重新合成。这些先质包括PRPP、谷氨酰胺、甘氨酸和甲酸盐等[1](图6-1)。

6.1.1.2. 嘌呤代谢的酶系 从图6-1可以看出，人体内嘌呤的代谢通过一系列复杂的化学反应，这些反应是由许多种不同的酶催化的。现摘出和嘌呤代谢病有关的几种酶介绍如下：

1）磷酸核苷焦磷酸合成酶：这种酶负责催化核糖5-磷酸和ATP合成磷酸核苷焦磷酸(图6-1①)。PRPP是人体内嘌呤生物合成的一种底物，因此这种酶的活力直接关系到PRPP的生成，成为影响嘌呤代谢的重要因素。人体的PRPP合成酶分子量约为60,000[2]，底物核糖5-磷酸和ATP的米氏常数(K_m)分别为3.3×10^{-5}M和1.4×10^{-5}M[3]。

2）磷酸核苷焦磷酸转氨酶（PRPP转氨酶）：这种酶在水和Mg^{++}存在的条件下，负责催化把谷氨酰胺的酰胺氮转移到PRPP的核苷部分而生成磷酸核苷胺，无机焦磷酸盐和谷氨酸（图6-1②）、PRPP是此酶的专一性底物，反应必须有二价阳离子的参与。人胎盘组织的PRPP转氨酶对PRPP和谷氨酰胺的K_m值分别为4.8×10^{-4}M和1.6×10^{-3}M[4]。

PRPP转氨酶由两种不同大小的类型构成。大的分子量为270,000，小的为133,000，大型可能是小型的二聚化的结果，这两种类型是能够相互转换的[5]，大型的没有酶的活力，小型的是酶的活化形式。

3）次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核苷转移酶(HGPRT)：此酶负责催化PRPP把它的磷酸核糖部分转移到次黄嘌呤和鸟嘌呤第9位的氮原子上，而分别组成IMP和GMP（图6-1⑥）。底物PRPP作为反应中磷酸核苷的唯一供体，反应还必须有二价镁的存在。来自人体红细胞的HGPRT对底物PRPP和次黄嘌呤及鸟嘌呤的K_m值分别为2.5×10^{-4}M，1.7×10^{-5}M和5.0×10^{-6}M[6]。

人体HGRT的分子量为68,000，每一分子的HGPRT由两个相同分子量，相同电荷的亚单位构成[7]。HGPRT在人体各组织内的分布列于表6-1[8]，从表6-1可以看出此

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 6-1 人体组织中次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核苷转移酶的活力

组织	磷酸核苷转移酶（毫微克分子/毫克蛋白质/小时）	
	次黄嘌呤	鸟嘌呤
脑		
额叶	497	736
基底神经节	843	1137
脊索	42	57
小脑	463	660
肝	41	66
脾	36	60
肾	28	48
肌肉	0.1	5
卵巢	143	194
胰	42	41
空肠	18	27
肾上腺	35	58
红细胞	103	103
白细胞	128	183

酶在中枢神经系统中含量相当多，在基底神经节内的活力最高。

4）黄嘌呤氧化酶：此酶负责催化次黄嘌呤氧化为黄嘌呤，以及黄嘌呤氧化为尿酸（图 6-1⑦），黄嘌呤氧化酶不是一种高度特异的酶，它除催化底物次黄嘌呤和黄嘌呤的化学反应外，对人体内很多化合物均起反应，包括乙醛、甲基嘌呤和各种氧化嘌呤等；其中有一种嘌呤衍生物别嘌呤酚（allopurinol）〔4-羟基吡唑-(3,4-*d*)嘧啶〕，和黄嘌呤结构很相似，是黄嘌呤氧化酶的底物，也是黄嘌呤氧化酶有力的抑制剂[9]。黄嘌呤氧化酶的分子量为 275,000[10]，主要分布于人体的肝和小肠粘膜中，在肾、脾、骨及心脏肌肉中也有少量的存在[11]。肝酶对底物的 K_m 值为 3.0×10^{-6}[12]。

6.1.1.3. 嘌呤代谢的调节 人体内嘌呤的代谢往往通过一系列反馈抑制作用，使代谢十分协调地进行。从图 6-1 可以看出，嘌呤在体内生物合成的终末产物 AMP 和 GMP，以及重要的中间产物 IMP 都可以反馈抑制 PRPP 转氨酶。就是说，当这些产物合成增加时，PRPP 转氨酶活力便受到抑制[13]。前面说过，这种酶是体内嘌呤重新合成的先头和限速的反应步骤，因此这种反馈抑制便有力地控制着体内嘌呤的代谢。

此外，每一种核苷酸还能够通过抑制其相应核苷酸的转换来调节体内的代谢过程。例如 AMP 可以抑制腺苷酰琥珀酸合成酶（图 6-1④）[14]，GMP 可以抑制肌苷酸脱氢酶（图 6-1③）[15]。因此当体内合成的 AMP 或 GMP 增加时，相应的酶就受到抑制，由肌苷酸转换为 AMP 或 GMP 的速率就降低，从而维持嘌呤代谢协调地进行（图 6-1）。

6.1.2. 痛 风

痛风（gout）是一种嘌呤代谢缺陷病，以高尿酸血症和急性关节炎反复发作为特征。某些患者因尿酸盐结晶的沉积，导致关节畸形，并伴发肾病。

6.1.2.1. 临床表现 痛风是一种比较常见的代谢缺陷，在欧美的发病率约为 0.3%[16]，其中 95% 是男性患者，女性患者一般于绝经期后出现[17]。本病的临床表现可划分为四期[18]。

1）无症状的高尿酸血症期：此为痛风的早期阶段，无临床症状，仅表现为高尿酸血症，血浆尿酸浓度超过 7 毫克/100 毫升。

2）急性的关节炎发作期：起病骤急，多见于中年的男性，常于饮食过量、酗酒、关节损伤后发生，初次发病时一般为单个外周关节突感剧痛，尤以第一跖趾关节为多，关节的疼痛、压痛和触痛程度比其他类型的关节炎为甚。发病数小时后，出现皮肤红肿、体温升高和白细胞增多等感染性关节炎症状。

3）发作间期：急性炎症期持续数日或数周后，症状自行缓解，关节活动完全恢复，此时关节表面皮肤的紫色影痕和瘀点消退，皮肤上出现一些脱屑并产生皱折，有轻微的瘙痒感觉。

4）慢性的关节炎期：于首次急性关节炎

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

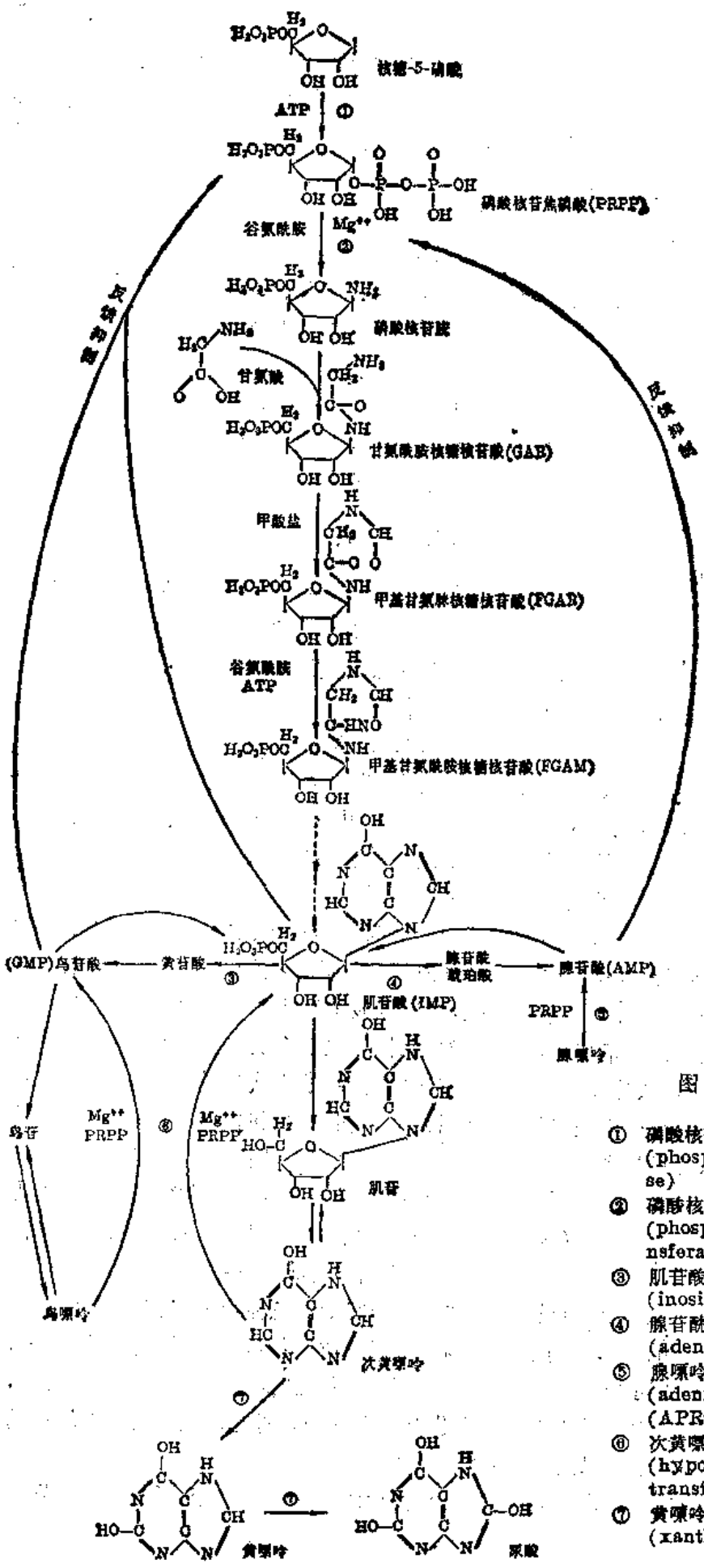


图 6-1　人体内嘌呤代谢的调节

① 磷酸核苷焦磷酸合成酶
(phosphoribosylpyrophosphate synthetase)

② 磷酸核苷焦磷酸转氨酶
(phosphoribosylpyrophosphate amidotransferase)

③ 肌苷酸脱氢酶
(inosinic acid dehydrogenase)

④ 腺苷酰琥珀酸合成酶
(adenylosuccinate synthetase)

⑤ 腺嘌呤磷酸核苷转移酶
(adenine phosphoribosyltransferase)
(APRT)

⑥ 次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核苷转移酶
(hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase)(HGPRT)

⑦ 黄嘌呤氧化酶
(xanthine oxidase)

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

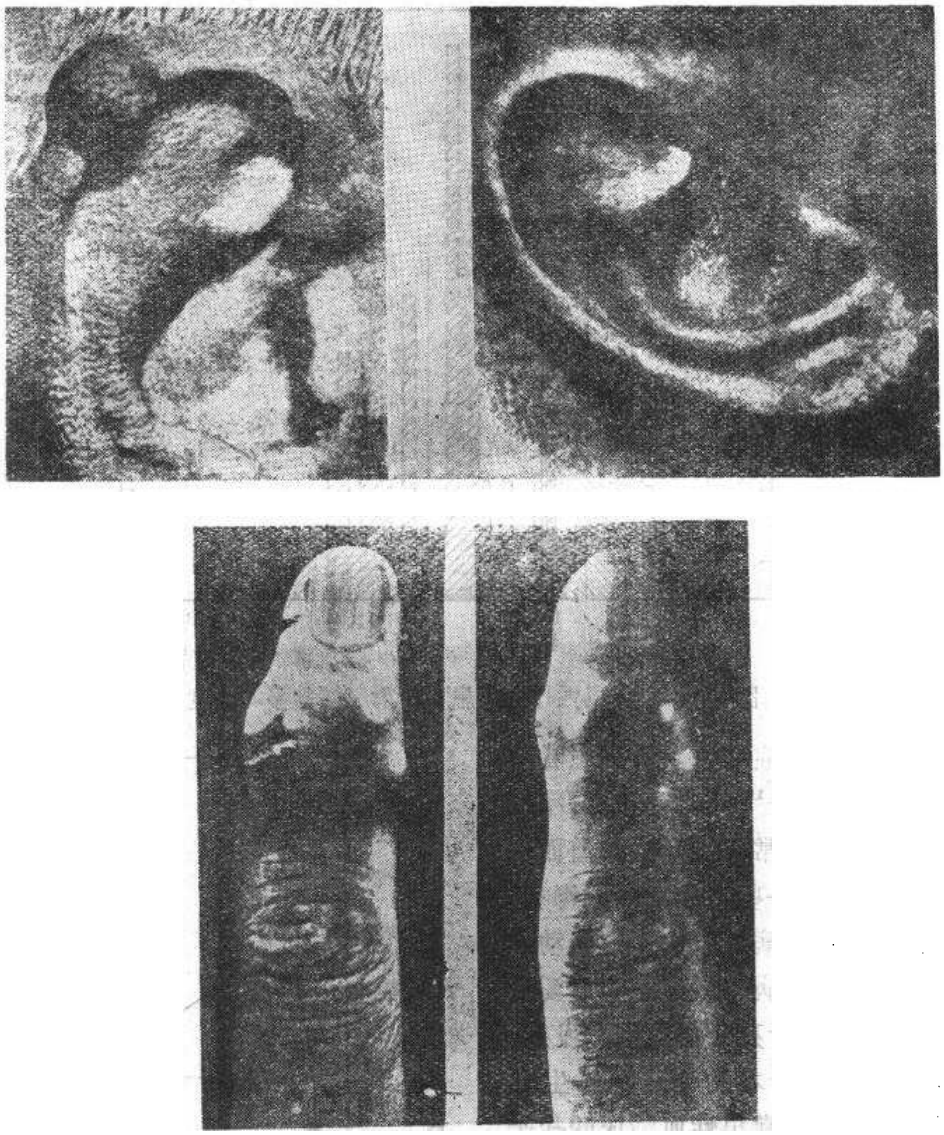


图 6-2A 耳轮上的痛风石和食指关节上的痛风石沉积

发作后，可进入无症状的发作间期，数月至数年才出现再度发作。但随着疾病进展，急性发作逐渐频繁，发作间期缩短，受累关节增多，以致间期临床症状不能完全消失，而进入慢性关节炎期。此期有以下的临床表现：

（1）痛风石：痛风石(tophi)由有光泽、针状的尿酸盐结晶沉积形成，常发生于耳轮、指、趾关节，膝、肘关节或关节附近的滑囊膜、腱鞘等组织（图 6-2A），当痛风石逐渐增大时，有些可溃破而排出白色的尿酸盐结晶。

（2）关节病变：因痛风石侵犯关节而产生关节的慢性炎症反应，受累关节持续性疼痛和压痛，甚至关节骨和软骨糜烂，导致病理性

图 6-2B 手的慢性痛风性关节炎

骨折，不少患者因关节肥大，形成关节畸形，活动受限（图 6-2B）。

（3）肾脏病变：肾损害是痛风性关节炎最

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

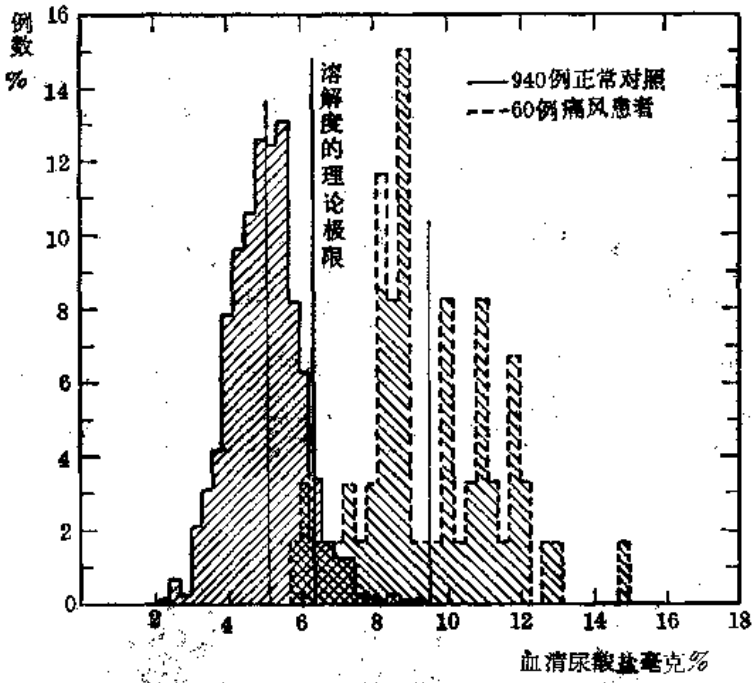


图 6-3 正常男性与痛风患者血清尿酸盐平均浓度

普遍而又最严重的并发症之一。许多患者有肾源性高血压和蛋白尿[18]，肾结石发病率比普通人群高一千倍[20]，常因阻塞泌尿道而引起肾绞痛和血尿发作，一些患者死于尿毒症。

（4）心血管病变：本病患者由于冠状动脉硬化引起的心肌梗死发病率较高[21]，心瓣膜内偶见痛风石，多数患者死于心血管并发症。

6.1.2.2. 生化异常 本病最显著的生化异常为高尿酸血症。正常男性血清尿酸盐平均浓度为5毫克/100毫升，而痛风患者平均血清尿酸盐浓度高于 9 毫克/100 毫升，两组人群血清尿酸盐浓度分布表示于图 6-3 中。若以血清中尿酸盐的总含量计算，则痛风患者血清中尿酸盐总含量达 2000～4000 毫克，比正常人的 866～1587毫克(平均 1200毫克)数值明显增高[16]，而且由于患者体内还存在大量的痛风石，因此身体中尿酸盐的实际含量比上述数字还要高。血中尿酸的含量取决于体内尿酸的生成速率和尿酸的肾排泄数量。

1）尿酸生成速率：给痛风病人静脉注入^{15}N标记的甘氨酸或口服^{14}C标记的甘氨酸[22]，结果患者尿中排泄标记的尿酸大量增加(图 6-4)。甘氨酸是体内合成嘌呤的前体，

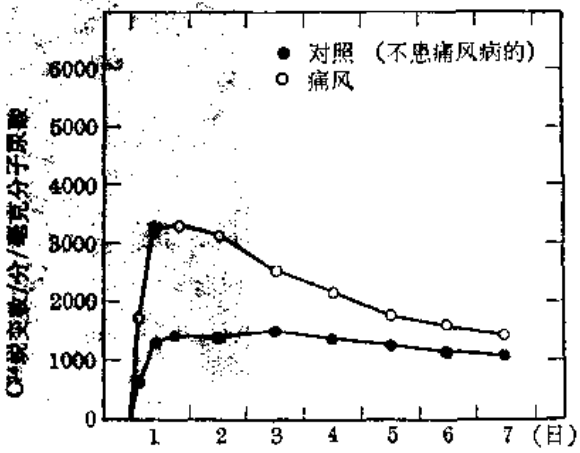


图 6-4 甘氨酸-1-^{14}C 渗入尿液的尿酸中

上述实验结果表明患者嘌呤合成的速率增加，因而由嘌呤分解而生成的尿酸增多。进一步应用各种同位素标记的尿酸前体对痛风病人的代谢进行研究，都得到了尿酸生成过多的相同结论[17]。

2）尿酸的肾排泄：应用菊粉(inulin)或肌酸酐作为参比指标，测定痛风病人体内尿酸的肾清除率和菊粉或肌酸酐肾清除率之比，发现大多数患者的比值比正常人略低一些[23]。这些患者尿酸的肾排泄相对减少。

6.1.2.3. 痛风的分类 痛风是一组综合征，上面介绍了痛风综合征的一般临床表现

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

和生化异常，但由于痛风有着各种不同病因，因而有不同的代谢紊乱、不同的临床特征和遗传方式。主要可以区分为原发性痛风和继发性痛风两类。所谓原发性痛风是指由于先天性代谢缺陷所致的痛风病；继发性痛风是指获得性疾病或使用某些药物所并发的痛风。这些痛风症的产生都是由于体内尿酸生成的过多或者尿酸的肾排泄减少，导致高尿酸血症而产生的。继发性痛风的病因列于表6-2中，关于原发性痛风的病因留待下面"发病机理"中讨论。

表 6-2 继发性痛风的分类

一、尿酸生成增多
1. 核酸分解加速：
如骨髓增生性疾病，淋巴瘤、慢性溶血性贫血，白血病、真性或继发性红细胞增多症、牛皮癣等
2. 药物诱发尿酸生成增多：
如2-乙胺基-1,3,4噻重氮盐(2-ethylamino-1-,3-,4-thiadiazole)给药或注入果糖等

二、尿酸排泄减少
1. 肾功能减退：
如各种慢性肾病，肾粘液性水肿等
2. 抑制肾小管的尿酸分泌：
如急性酒精中毒、妊娠中毒症、酮酸中毒、铅中毒、肉样瘤病或应用吡嗪酰胺及低剂量的水杨酸盐等药物
3. 增强肾小管的尿酸重吸收：
如肝肾综合征或应用吡嗪类衍生物等药物

6.1.2.4. 发病机理 痛风发病最根本原因是高尿酸血症以及由此在体内形成尿酸盐结晶[24]。虽然不是所有高尿酸血症的患者都会发展为痛风症，但在血中尿酸盐浓度和痛风发病率之间确实存在一定的关系(表6-3)。

表 6-3 痛风性关节炎和血清尿酸盐浓度的关系

血清尿酸水平(毫克/100毫升)	男性			女性		
	检查人数	痛风性关节炎		检查人数	痛风性关节炎	
		人数	%		人数	%
6 以下	1615	18	1.1	2405	3	0.1
6~6.9	354	26	7.3	71	5	7.0
7~7.9	78	11	14.2	11	3	27.2
8~8.9	16	3	18.7	1	0	0
9 以上	6	5	83.3	0	0	0

1) 高尿酸血症的原因：从表6-2看出，在继发性痛风症中，高尿酸血症的产生是由于各种不同的疾病导致细胞增多或细胞坏死，使大量核酸(嘌呤)分解，尿酸的生成增加或者尿酸的肾排泄减少而使血中尿酸浓度增高。原发性痛风症的病因比较复杂，有些至今尚未明瞭。现把已经明确的导致尿酸生成过多，引起痛风症的先天性酶缺陷介绍如下：

(1) 葡萄糖-6-磷酸酶缺乏：在葡萄糖-6-磷酸酶缺乏所致的I型糖元贮积病患者中，体内嘌呤生物合成明显增加，这些患者在儿童期通常具有低血糖和肝肿大，中年后容易发展为痛风症[25]，可能是葡萄糖-6-磷酸酶缺乏导致糖代谢紊乱，肝中戊糖磷酸盐中间物合成增加，因此磷酸核苷焦磷酸(PRPP)生成可能增多[17]。由于PRPP是尿酸生成的重要前体(271页)，结果导致体内尿酸的生成增加。

(2) 磷酸核苷焦磷酸合成酶(PRPP合成酶)增加：PRPP合成酶催化从核糖-5-磷酸合成PRPP(图6-1①)，促进嘌呤在体内的生物合成。发现有些痛风病人的红细胞和成纤维细胞PRPP合成酶活力升高，因此红细胞中合成PRPP的数量增加，尿酸生产过多[26,27]。研究的结果证明，PRPP合成酶活力的增加是由于基因突变的结果，并可通过电泳方法分离出突变的酶[28]。突变的PRPP合成酶有各种不同的类型，有的是由于突变酶本身活力的升高[27]，有的则是由于突变酶对AMP或GMP的反馈抑制作用较不敏感[26]。

(3) 次黄嘌呤-鸟嘌呤-磷酸核糖转移酶(HGPRT)缺乏：HGPRT在PRPP存在的条件下，可以把次黄嘌呤转化为肌苷酸，把鸟嘌呤转化为鸟核苷酸(图6-1⑥)。因此若HGPRT缺乏，次黄嘌呤便不能转化为肌苷酸，而分解为尿酸(图6-1⑦)。另外，由于肌苷酸合成减少，肌苷酸对PRPP转氨酶的反馈抑制作用便减弱，这又反过来促进嘌呤的

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

生物合成，使生成的尿酸越加增多。已经发现有些痛风患者缺乏 HGPRT，因此体内生成的尿酸产物比正常人约高 2～3 倍[29]。HGPRT 存在许多种不同的突变型，各具有不同的物理特性，这些留待后面讨论的自毁容貌综合征中介绍。

（4）黄嘌呤氧化酶增加：黄嘌呤氧化酶催化次黄嘌呤氧化为黄嘌呤和黄嘌呤氧化为尿酸（图 6-1⑦）。发现一些痛风病人肝组织的黄嘌呤氧化酶活力升高和尿酸合成过多[30]。由于黄嘌呤氧化酶活力升高，次黄嘌呤和黄嘌呤氧化为尿酸的速率增加，使血清中尿酸盐浓度明显升高。

（5）谷胱甘肽还原酶增加：谷胱甘肽还原酶负责催化细胞内谷胱甘肽的还原作用。有些患高尿酸血症的痛风病人，这种酶的活力比正常人增加 28%[31]。另外，在正常人中也发现谷胱甘肽还原酶活力升高者，其体内平均的血清尿酸盐浓度也比较高。这些说明了两者存在一定的关系，可能是由于谷胱甘肽还原酶活力升高，导致 PRPP 产量的增加而引起血清尿酸盐浓度增高[2]。此外还在一些痛风病人中发现 PRPP 转氨酶增加[32]，或谷氨酰胺酶缺乏[33]，或谷氨酸脱氢酶缺乏[34]的现象，因此能直接地或间接地通过增加体内的谷氨酰胺的浓度而加速嘌呤的合成，导致高尿酸血症。

2）急性痛风的发病机理：痛风急性发作的原因一般认为是由于组织对尿酸盐结晶的炎性反应而引起[35]。

（1）尿酸盐结晶的形成：尿酸是 2,6,8-三氧嘌呤，在水中的溶解度为 6.5 毫克/100 毫升，尿酸第 9 位上连接的氢离子可以发生电离生成尿酸盐离子而使溶液呈微酸性。此时在水中的溶解度为 120 毫克/100 毫升，当体液达 pH7.4 时，尿酸几乎全以单价尿酸盐形式存在（图 6-5）。

由于细胞外液中主要阳离子是钠，所以体

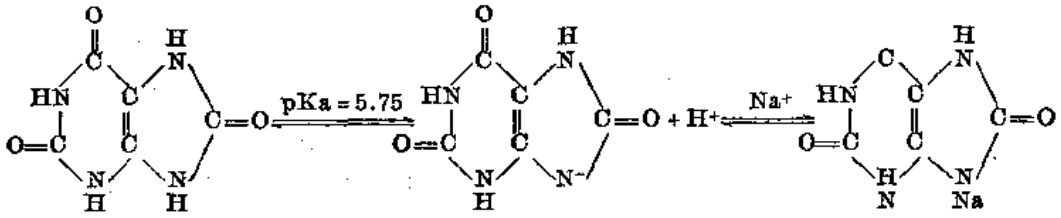


图 6-5 尿酸在体内的转化

内尿酸主要表现为尿酸钠形式。理论上计算得尿酸钠在血清中的溶解度为 6.4 毫克/100 毫升，一般认为单价尿酸钠盐在血浆中达到饱和的浓度是 7 毫克/100 毫升[17]。所以当血浆中尿酸盐浓度高于 7 毫克/100 毫升时，理论上结晶便可沉析出来，但血清中的尿酸盐有时会出现比较稳定的过饱和溶液，而没有结晶出现。例如尿酸盐浓度达 100～200 毫克/100 毫升的血清，在 38℃下孵育 24 小时仍无结晶体自发析出，但当一旦加入小量的尿酸钠结晶作为晶种，则结晶体便会迅速从血清中出现。尿酸钠结晶体呈针状或棒状，若快速沉析则可能产生看上去似乎是不定形的非常细小的结晶体。

由于尿酸钠盐能在血清中维持相对稳定的过饱和溶液，所以高尿酸血症患者发展为痛风必须先有尿酸钠盐结晶体形成的机会，这种晶体在血清中出现，就可以作为晶体的核心使更多的尿酸盐以结晶形式从血清中沉析出来，这种机会依赖于尿酸盐在血清中的过饱和程度和这种过饱和状态的持久性，而且当血清中的尿酸盐不再饱和时，已经形成的结晶也会发生可逆的溶解。

（2）炎症反应：在正常人和痛风病人或者

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

动物的关节内注射醋酸钠的微晶体，于注射后 2～3 小时内即发生进行性的炎症反应。在 24 小时内所表现的炎症症状和急性发作的痛风性关节炎十分相似[86,87]，说明急性痛风可能是由于炎性反应引起。

这种炎性反应受结晶体的大小和物理形态影响比受尿酸钠本身的化学效力影响更大，因为若注射同种的尿酸钠溶液并不引起炎性反应。同样，如果注入非常细小的尿酸钠结晶体混悬液，并不引起炎性反应，但若注入和痛风患者渗液中尿酸钠结晶形状相似的乳清酸钠结晶，则可产生类似急性痛风的炎性反应[88]。

在痛风急性炎症反应时，膝关节滑膜液中的白细胞内含有尿酸盐结晶体，估计约有 95% 以上的尿酸盐结晶体被这些白细胞吞噬[88]。而当炎症消退时吞噬尿酸盐结晶的百分率下降，在动物实验中进一步发现，对尿酸盐结晶体的这种炎症反应在患白细胞减少症的狗中完全受到阻止，而当给这种狗输入白细胞时，便能产生显著的炎症反应[89]。说明白细胞对尿酸盐结晶的吞噬作用与痛风急性发作密切相关。

(3) 秋水仙素 (colchicine) 是治疗急性痛风症的特效药，可使症状改善；预先给予秋水仙素治疗还可以显著减少病人对尿酸盐的炎症反应[40]。在体外培养的白细胞溶液中加入秋水仙素可使白细胞的代谢受到抑制，吞噬能力减少[41]，细胞质的凝胶化程度降低[42]以及白细胞的迁移明显减少[43]等。上述试验结果表明，秋水仙素对急性痛风发作的疗效可能是通过对白细胞的这些抑制作用而产生[17]。

3) 慢性痛风的发病机理：慢性痛风的病因是由于持续性的高尿酸血症和痛风的反复急性发作，使患者出现持续性的尿酸肾外排泄，产生痛风石，导致心、肾损害和慢性关节炎。

(1) 痛风石的形成：应用同位素技术研究，发现痛风患者每天从尿中排出的尿酸仅为体内转换生成的尿酸盐的 55～76%，说明必然有大量的尿酸从肾外排泄，主要是以痛风石的形式沉积出来[17]。

由于痛风石的尿酸盐结晶通常沿着软骨的表面分布，并包绕滑膜组织，使滑膜组织增生，软骨退化，软骨下骨质破坏和骨边缘增生。滑膜组织的增生导致血管翳形成，最终使关节纤维化或强直，出现痛风性关节炎。

(2) 心、肾损害：痛风的肾损害的主要原因是持久性的高尿酸血症引起在肾组织中的沉积。由于泌尿道中 pH 值较底，有相当部分的尿酸盐转化为游离的尿酸 (图 6-5)，因此痛风患者的肾结石绝大多数为尿酸而不是尿酸盐[44]。尿酸在肾的沉积通常局限于肾锥体，引起不同程度的间质周围的炎症反应、肾小管退化、以及由于肾小球毛细血管基底膜均匀的纤维增厚而致早期肾小球硬化，后来出现肾小球玻璃样变、血管肥大和小动脉性肾硬化[45]。

痛风和心血管系统疾病的关系尚未完全弄清楚。可能高尿酸血症导致糖和脂肪代谢异常而产生糖尿病、肥胖、高血压，并于后期常出现冠状动脉硬化性心脏病，引起心肌梗塞的发生[17]。

6.1.2.5. 遗传　本病自古已有报道，发现存在明显的家族史，痛风病人的家族中发病率为 6～18%[17]，作为痛风特征性的高尿酸血症病人的遗传更为明显，在这些病人的亲属中，约有25%的人患高尿酸血症[46]。

高尿酸血症的遗传方式因病因而不同，HGPRT 缺乏引起的痛风症按 X-连锁遗传，葡萄糖-6-磷酸酶缺乏按常染色体隐性遗传，而谷胱甘肽还原酶的变异则按常染色体显性遗传，有些病因未明的高尿酸血症可能是常染色体多基因显性遗传的[16]。

6.1.2.6. 诊断　本症的典型患者根据急性痛风发作和慢性痛风性关节炎的临床特征，对秋水仙素治疗的反应以及血清尿酸盐

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

浓度的测定不难作出诊断。对于非典型的痛风症患者则可以通过尿酸盐结晶的检查和X线检查作为诊断的参考，说明如下：

1）对秋水仙素的反应：在急性发作的痛风病人口服秋水仙素24～72小时内，症状呈戏剧性改善，可作为本症诊断的指标。虽然秋水仙素对类风湿性关节炎亦有疗效，但一般认为给予一天剂量的秋水仙素能使症状显著改善者为痛风患者，否则为类风湿性关节炎患者。

2）尿酸盐结晶的检查：沉积的痛风石当增大并接近皮肤表面时，能显露出痛风石特有的橙红色，并常溢出奶油样的黄白色的糊状物，在显微镜下可见针状的尿酸盐结晶。检查痛风病人的关节滑液，95%的病人可发现有许多嗜中性白细胞内含针状尿酸盐结晶体[47]。

3）X线诊断：痛风在放射学上的最主要特征为痛风石形成以及由于尿酸盐结晶侵蚀而引起的骨组织不规则缺损。易发于趾骨的基底或头部，特别是第一跖趾关节，在某些情况下，痛风石引起骨膨胀而出现骨肿瘤的X线征象[17]。

6.1.2.7. 治疗　早期诊断，及时治疗，密切控制高尿酸血症，可预防痛风症状的发展，预后良好。

1）急性发作期的治疗[47]：痛风急性发作时受累关节应完全休息，维持高的液体输入和低嘌呤饮食，碱化尿液并及早采用药物控制症状的发展。药物治疗主要是：

• 秋水仙素：用药越早越好，口服每小时0.5毫克直到症状控制或出现恶心、腹泻等胃肠反应时停用。有胃肠反应的患者可用2毫克秋水仙钠盐溶解于20毫升生理盐水中作静脉推注。

• 抗炎药物：急性发作时可用保泰松、消炎痛、促肾上腺皮质激素等控制急性痛风症状。

2）发作间期及慢性期治疗[48]：

• 预防治疗：患者于发作间期可口服0.5～1.0毫克/日的秋水仙素作预防治疗，对每年有2次以上急性发作的病人，秋水仙素的用药为每天2～4次，每次0.5毫克，以防止痛风急性发作。

• 高尿酸血症的控制：口服排尿酸药如丙磺舒等可增加尿酸的排泄，或口服黄嘌呤氧化酶的抑制剂，每日三次，每次100毫克阻止次黄嘌呤及黄嘌呤转化为尿酸，降低血中尿酸浓度，防止急性关节炎复发和肾结石形成[49]。

• 调节疗法：维持每天至少3升的液体输入量，增加尿酸排泄；有肾尿酸结石病史的慢性痛风患者可碱化尿液，增加尿酸的溶解度。还应控制嘌呤、脂肪的饮食和饮酒量，预防血清尿酸盐浓度的升高。

目前治疗痛风的重点已转向采取有效的方法使血中尿酸盐浓度维持在正常范围内，并采用多种抗炎药物控制急性发作，已能有效地防止症状的发生，消除关节炎所致的残疾[49]。

6.1.3. 自毁容貌综合征

本征是由于次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核苷转移酶(HGPRT)"完全缺乏"而产生的一种嘌呤代谢病。仅发现于男性，表现为高尿酸血症、舞蹈指痉症和精神迟钝等，并因有特征性的自身毁伤性行为(self-destructive behavior)而称为自毁容貌综合征(Lesch-Nyhan syndrome)。

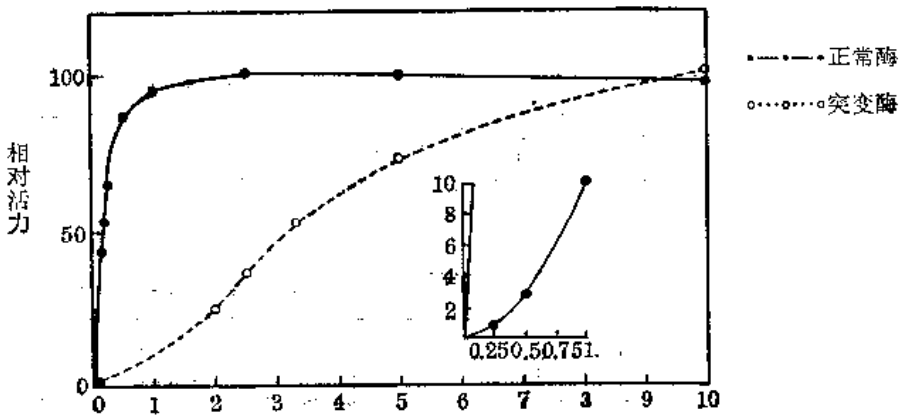
6.1.3.1. 临床表现　患儿出生时正常。某些患者于出生后的头三个月表现低血压、虚弱和反复的呕吐症状；一般患者于八个月到1岁期间出现肌张力障碍、指痉病和舞蹈症。本症最严重神经学特征是自身毁伤行为，患儿2～3岁时开始强制性地吃自己的手指、嘴唇和口腔粘膜，并侵害他人，必须捆绑其双手或拔掉牙齿。患者精神迟钝，半数有癫痫症状。但脑电图、肌电图和神经传导速度均正常[51]。

许多患者出现巨成红细胞贫血症，病理解

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

剖发现双侧肾缩小和尿酸、尿酸钠沉积生成的肾结石。肾结石可能导致梗阻性尿路病、血尿和腹部绞痛的发生[51]。

6.1.3.2．酶的缺陷　酶的测定结果证明本病患者的红细胞、白细胞、肝、脑和培养的皮肤成纤维细胞中 HGPRT 完全缺失[53]。但当改进酶的测定方法，即预先排除干扰酶分析的因素 5′-核苷酸酶（5′-nuclestidase），可以在病人的培养成纤维细胞中测出少量的 HGPRT [53,54]，而且当改变测定的条件，即把酶作用的底物鸟嘌呤和 PRPP 的浓度增加 10 倍时，患者的红细胞显示出几乎正常的 HGPRT 活力[55]。这些结果表明异常可能是因遗传突变而使这些患者的 HGPRT 对其底物的米氏(Michaelis)常数发生明显改变（图 6-6），因而在正常条件下表现 HGPRT 活力完全缺乏。



MgPRPP（毫克分子）

图 6-6　Mg PRPP 浓度对 GMP 合成的影响

酶的特性分析发现在不同家族中突变的 HGPRT 具有各种不同的物理特性，包括热不稳定性增加[56]、耐热性增高[57]、电泳迁移率改变[58]、在体内的稳定性改变[59]和代谢产物对酶的抑制作用增加[60]或降低[61]等。估计最少有 10～12 种不同的 HGPRT 突变型[3]。

6.1.3.3．生化异常　本病患者的生化特征为体内尿酸生成过多，导致高尿酸血症，血清尿酸浓度通常为 7～10 毫克/100 毫升。

在患者尿中尿酸的排泄明显增加，若以对肌酸酐排泄的比值来表示，日排泄量达 2600 毫克/克肌酸酐，比正常人高 4 倍（表 6-4，图 6-7）[62]，作为尿酸先质的次黄嘌呤和黄嘌呤在尿中排泄的数量也明显增加（表 4）[62]。

表 6-4　Lesch-Nyhan 综合征患者尿酸和嘌呤的排泄*

		尿　酸	次黄嘌呤	黄 嘌 呤
对照	平均	670	6	21
	范围	(475～880)	(3.5～9)	(10～33)
患者	平均	2600	85	37
	范围	(2500～2800)	(70～100)	(28～43)

* 单位：毫克/克肌酸酐

6.1.3.4．病因分析

1）尿酸生成过多的原因：本病患者由于 HGPRT 的缺失，次黄嘌呤不能转换为肌苷酸，而在黄嘌呤氧化酶的作用下生成尿酸（图 6-1⑧）。研究的结果还证明患者尿酸生成过量是由于体内嘌呤生物合成加速的结果。例如给病人口服同位素标记的嘌呤先质甘氨酸-^{14}C 后病人尿中排出大量的标记的尿酸（图 6-8）。患者由于高尿酸血症，致使尿酸盐沉积生成肾结石，产生泌尿系统的疾患。进一步测定体外培养的正常人和 HGPRT 缺乏患者皮肤成纤维细胞中嘌呤合成的数量，证明患者比正常人高 3～4 倍。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

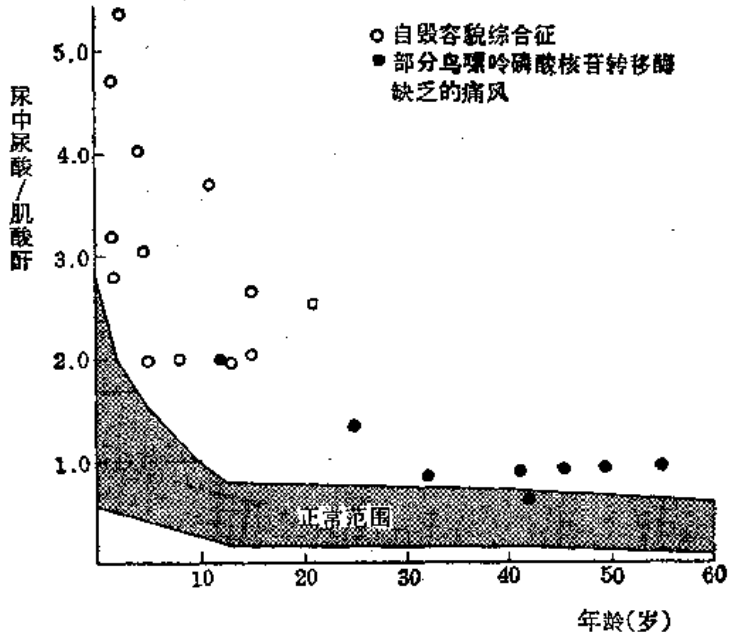


图 6-7 尿酸与尿酸酐浓度的比率(正常范围：平均值±2s.d.)

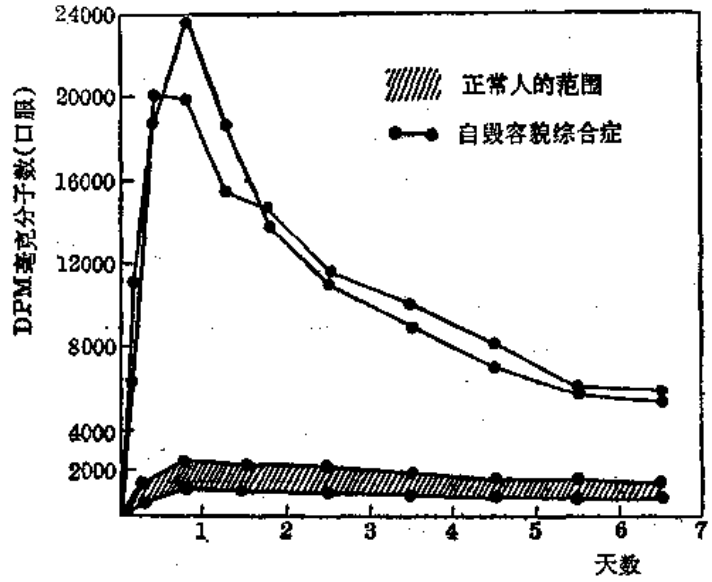


图 6-8 自毁容貌综合征病人和正常人口服甘氨酸-1-^{14}C后，渗入尿中尿酸数量的比较

2) 神经学疾患的发病原因：过去认为患者的神经学症状是由于异常的高尿酸血症，其实本症患儿不全都有严重的高尿酸血症，而且高尿酸血症的患者也不一定会并发神经学疾患，因此高尿酸血症并不是本病神经学症状的原因[50]。

现已查明中枢神经系统的正常功能依赖于正常数量的 IMP 和 GMP。这两种物质的合成需要 HGPRT(图 6-1)，在正常人的中枢神经系统中 HGPRT 活力相当高，尤以基底神经节这个部位的活力最高[38,84]。

但尸体解剖得到的资料表明在患儿的基底神经节和其他组织中 HGPRT 活力完全缺失。可能由于本病患者缺乏 HGPRT，因此合成的 IMP或 GMP 不足以维持中枢神经系统特别是基底神经节的正常功能[60]。也可能由于 HGPRT 的缺乏导致中枢神经系统中嘌呤(次黄嘌呤、黄嘌呤)合成过多而产生毒害效应，因为发现患者的脑脊液中次黄嘌呤和黄嘌呤浓度为正常人的 4 倍[29]，而

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

且动物实验证明喂养甲基黄嘌呤可使大鼠产生类似Lesch-Nyhan 综合征的自身毁伤的神经学症状。

6.1.3.5. 遗传 本病在各种族均有发现，仅发生于男性，是X染色体上的结构基因突变而产生[61]，按X隐性遗传[60]。

测定成纤维细胞的 HGPRT 活力，结果发现杂合体的活力比正常人明显降低[66]；而且采用放射性自显技术证明女性杂合体的培养成纤维中有 60% 的细胞有正常的HGPRT 活力，其余 40% 的细胞没有活力，符合 X-连锁遗传的 Lyon 假说。

6.1.3.6. 诊断和治疗 本病患儿可根据高尿酸血症和特征性的自身毁伤性的神经学症状作为诊断的指标，并通过培养的皮肤成纤维细胞 HGPRT 酶活力测定[17]，胎儿可通过培养的羊水细胞 HGPRT 酶活力测定[67]作出早期婴儿和出生前胎儿的诊断。

本病目前尚无理想的治疗方法。口服黄嘌呤氧化酶的抑制剂别嘌呤醇(10毫克/公斤)，可以抑制尿酸的生成，有效地控制患者的高尿酸血症和高尿酸尿症，防止尿酸结石和肾病，但神经学症状没有改善；采用基本上无嘌呤的饮食可使患者红细胞中 HGPRT 活力升高 3～9 倍[68]，但临床症状亦未见好转。应用出生前诊断技术，及时流产患病胎儿，能成功地控制患儿的出生[67]。

6.1.4. 黄嘌呤尿症

黄嘌呤尿症(xanthinuria)是黄嘌呤氧化酶活力严重缺陷而引起的一种嘌呤代谢病，以血清和尿中的尿酸明显缺乏，次黄嘌呤和黄嘌呤的排泄显著增加以及肌肉中次黄嘌呤和黄嘌呤结晶沉积为特征。

6.1.4.1. 临床特征和生化异常 本症是一种良性疾病，除部分患者在骨骼肌中有次黄嘌呤和黄嘌呤结晶沉积以及尿道黄嘌呤结石外，无明显特异性的临床症状。

患者体内次黄嘌呤和黄嘌呤的含量和排泄增多，尿酸的生成和排泄降低，出现低尿酸血症和低尿酸尿症。详见表 6-5[17,69]。

表 6-5 黄嘌呤尿症患者的生化异常

代谢物	骨骼肌		血浆		尿	
	次黄嘌呤 毫微克/毫克干重	黄嘌呤 毫微克/毫克干重	次黄嘌呤和黄嘌呤 毫克/100毫升	尿酸 毫克/100毫升	次黄嘌呤和黄嘌呤 毫克/日	尿酸 毫克/日
患者	850±40	315±30	0.2～0.9	0.05～1.6	100～7500*	0～60
对照	22±3	<50	0.1～0.3	7～10	约 10～100	264～588

* 约84%为黄嘌呤

6.1.4.2. 病因和遗传

1) 酶的缺陷：黄嘌呤氧化酶在人体的肝和小肠粘膜中含量最丰富[11,69]。但在患者的肝组织中这种酶的活力测不出[70]，在肠粘膜中酶活力是正常人的5%。

2) 病因和遗传：本病按常染色体隐性遗传，纯合体患者由于体内黄嘌呤氧化酶的严重缺乏，致使生成的尿酸明显减少，产生低尿酸血症和低尿酸尿症；同时体内次黄嘌呤和黄嘌呤因不能进一步分解而在体内积累(图 6-1)。由于黄嘌呤在体内的溶解度相当低(<13 毫克/100 毫升)[71]，患者骨骼肌和尿中黄嘌呤的浓度远远超过这个数字（表 6-5)。因此有大量的黄嘌呤结晶在骨骼肌和尿道内沉积，形成黄嘌呤结石。

6.1.4.3. 诊断和治疗 本病可根据血和尿中尿酸显著降低和尿中次黄嘌呤、黄嘌呤浓度明显升高作为诊断的指标；有些患者可根据特征性的黄嘌呤结石作为诊断的依据。

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

进一步可测定黄嘌呤氧化酶作出明确诊断。

本症为良性疾病，一般不需治疗，个别患者必要时可采用大量的液体摄入，碱化体液疗法增加体内黄嘌呤的溶解和排除，预防黄嘌呤结石的发生。

6.2. 嘧啶代谢病

嘧啶代谢病十分少见，目前比较明确的是遗传性乳清酸尿症 (hereditary orotic aciduria)。

6.2.1. 乳清酸的代谢

乳清酸是一种溶解度极低的嘧啶，是人体内核酸代谢的一种中间物，主要存在于乳类中，在其他组织含量极低或者根本测不出[72]。

6.2.1.1. 乳清酸的生物合成 人体中乳清酸生物合成的途径表示于图 6-9[17]。

从图 6-9 看出，人体内乳清酸可以通过一

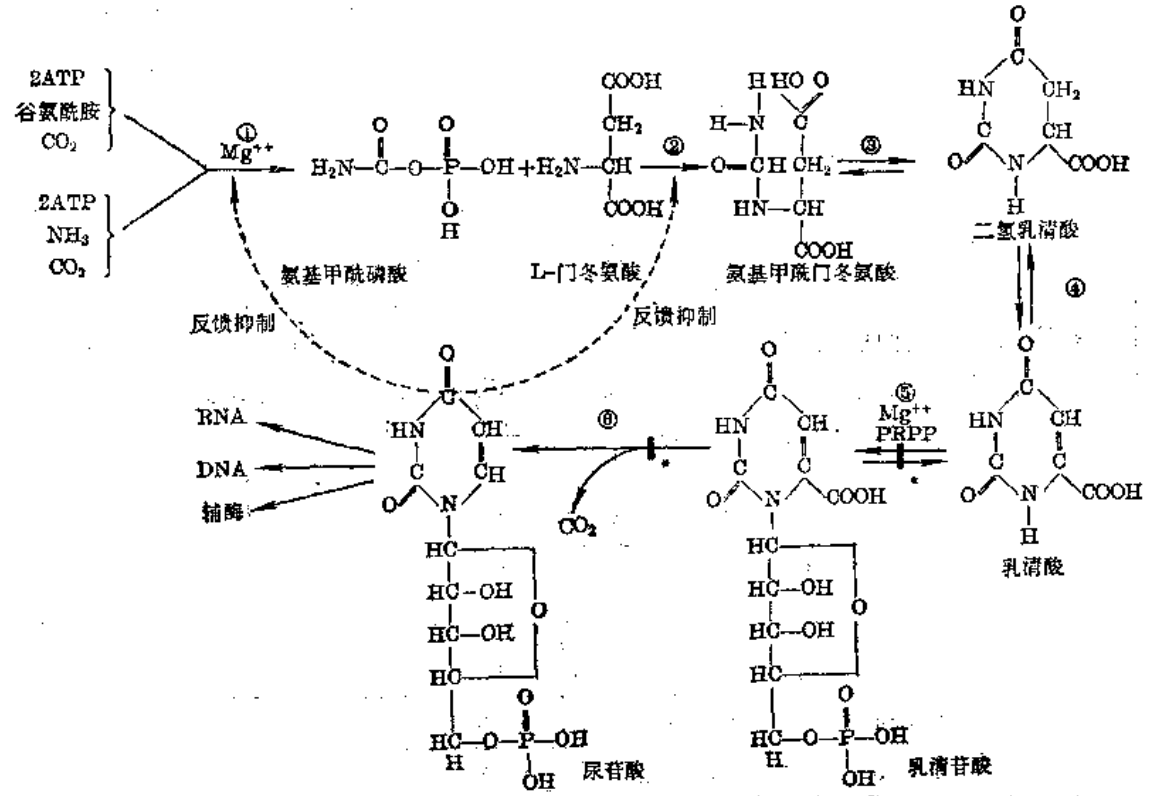


图 6-9 乳清酸的代谢途径 *代谢缺陷：乳清酸尿症

①氨基甲酰磷酸合成酶(carbamyl phosphate synthetase) ②门冬氨酸转氨基甲酰酶(aspartate transcarbamylase) ③二氢乳清酸酶 (dihydroorotase) ④二氢乳清酸脱氢酶 (dihydroorotic dehydrogenase) ⑤乳清苷酸焦磷酸化酶 (orotidylic pyrophosphorylase) ⑥乳清苷酸脱羧酶(orotidylic decarboxylase)

系列的酶促反应而合成。合成的乳清酸并不是代谢的终末产物，它可以沿着两条途径进行代谢：①少数乳清酸沿着合成途径的相反方向还原为二氢乳清酸，并再水解为氨基甲酰门冬氨酸，而后氨基甲酰门冬氨酸在氨基甲酰门冬氨酸酶(carbamyl aspartase)的作用下降解为门冬氨酸、CO_2 和 NH_3，②大多数乳清酸经过一种中间代谢物乳清苷酸而代谢为尿苷酸。这个反应需要两种酶：乳清苷酸焦磷酸化酶和乳清苷酸脱羧酶。现简要介绍如下：

1) 乳清苷酸焦磷酸化酶 (o-PRT)：在 Mg^{++} 存在下，这种酶负责催化乳清酸和 5-磷酸核糖焦磷酸(PRPP)合成乳清苷酸，这

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

是人体内乳清苷酸合成的唯一途径。o-PRT存在于人体的红细胞、成纤维细胞和肝组织中，这种酶对底物乳清酸和 PRPP 的 K_m 值分别为 3.2×10^{-5}M 和2.1×10^{-5}M[79]。

2）乳清苷酸脱羧酶（ODC）：这种酶负责催化乳清苷酸的不可逆脱羧作用而生成尿苷酸。ODC 存在于人体的红、白细胞，成纤维细胞和肝组织中，在人体红细胞中此酶对乳清苷酸的 K_m 值是 1.1×10^{-5}M[74]。乳清苷酸脱羧酶和乳清苷酸焦磷酸化酶密切关连，甚至当纯化到600倍时两种酶仍不能分离开，表明这两种酶可能与同一种蛋白质相结合[75]。

此外，代谢的研究结果还证明，乳清酸代谢生成的终末产物尿苷酸，它能以负反馈的方式压抑乳清酸代谢途径中头几种酶的合成，特别是氨基甲酰磷酸酶和门冬氨酸转甲酰酶的生成（图 6-9）[73]，正是通过对代谢酶活力的这种负反馈抑制作用，使人体内嘧啶核苷酸（尿苷酸）的生产不致过多，也不会过少，而能协调地进行。

6.2.2. 乳清酸尿症

乳清酸尿症是因乳清苷酸焦磷酸化酶和乳清苷酸脱羧酶缺乏而产生的一种嘧啶代谢病。以生长和发育迟缓、低色素性贫血和尿中排泄过量乳清酸为特征。

6.2.2.1. *临床表现* 患儿于出生后的头几个月即出现生长和发育不良，并有疲倦、苍白症状。具有严重的低色素性贫血，明显的红细胞大小不均，异形红细胞，并发骨髓区成红细胞、白细胞增生。用通常的补血药（包括铁剂、叶酸和维生素 B_{12} 等）治疗无效。

病人每天从尿中排泄的乳清酸达600～1500毫克，比正常（1.4毫克乳清酸/24小时）高几百倍，因而易形成乳清酸结晶尿及输尿管梗阻现象。

6.2.2.2. *发病机理*

1）酶的缺陷：测定患者体内各种与乳清酸代谢有关的酶[72]，发现负责催化从乳清酸合成为尿苷酸的两种酶（乳清苷酸焦磷酸化酶和乳清苷酸脱羧酶）都严重缺乏。酶活力这种显著降低现象在所有富含这两种酶的组织中都存在；而且，在杂合体中也表现出相应的酶的缺乏（表 6-6）[17]。

2）病因分析：遗传性乳清酸尿症的发病原因在于两种嘧啶代谢酶（o-PRT 和 ODC）活力的缺乏致使体内合成减少，产生所谓“嘧啶饥饿”（pyrimidine starvation）现象，结果核酸和辅酶生成不足，干扰了红细胞正常生成，产生低血色素性贫血症。

另外，由于 o-PRT 和 ODC 的缺乏，乳清酸不能进一步代谢，这一方面使乳清酸在体内积累，另一方面导致尿苷酸生成减少。由于尿苷酸对乳清酸代谢途径中前几种酶有负反馈抑制作用，尿苷酸的不足更促进这些酶活力升高，因而乳清酸的生成更显著地增加，而产生乳清酸尿症。

6.2.2.3. *遗传* 本病按常染色体隐性遗传。乳清酸尿症缺陷基因的纯合体 o-PRT 和 ODC 活力显著降低，杂合体的酶活力介于正常人和纯合体之间，符合基因的剂量效应。

表 6-6 乳清酸尿症中酶的缺陷

	乳清苷酸焦磷酸化酶（o-PRT）（释放的$^{14}CO_2$ mμM/小时）			乳清苷酸脱羧酶（ODC）（释放的$^{14}CO_2$ mμM/小时）		
	每10^9红细胞	每5毫克肝	每毫克成纤维细胞的蛋白质	每10^9红细胞	每5毫克肝	每毫克成纤维细胞的蛋白质
正常人	10.1	0.79	6.1	13.1	>3.6	4.0
患者	<0.2	0.02	0.025	<0.13	0.96	0.004
杂合体	1.6		2.5	3.7		1.8

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

按照一基因一酶的假说，一个(结构)基因的缺陷仅影响一种酶蛋白，但患者体内同时缺乏 o-PRT 和 ODC 两种酶。对于这种特殊的遗传现象曾经提出了各种不同的解释[73]，比较合理的解释是调节基因缺陷的假说[76]。在第一章中已经介绍过调节基因的概念，就是说人体内有些基因可以通过它控制合成的某些代谢产物来调节结构基因的活动，所以叫做调节基因。在这里我们假定决定 o-PRT 和 ODC 合成的两种结构基因是由一种共同的调节基因控制，如果这个调节基因发生了突变，那么，合成的代谢产物就缺乏，因此由它所控制的两种结构基因便受到干扰，结果生成的 o-PRT 和 ODC 同时减少。这个假说已得到体外试验的支持。例如在遗传性尿清酸尿症患者的细胞培养液中加入双氢乳清酸等介质后，这些细胞的 o-PRT 和 ODC 活力都可以诱发升高[76]。

6.2.2.4. *诊断和治疗* 本病可根据婴儿生长发育不良，低色素性、巨成红细胞性贫血症，并用通常的补血药物治疗无效等临床症状，尿中乳清酸几百倍增加，以及新鲜尿液放入玻璃容器内冷却后易形成结晶体等特征作为诊断的参考。进一步可测定 o-PRT 和 ODC 活力以明确诊断，并可根据羊水细胞的酶分析对患病胎儿作出生前鉴定[77]。

采用嘧啶替代疗法，即口服 100～150 毫克/公斤/日尿核苷，可矫正患者的“嘧啶饥饿”使血液学症状缓解，生长和发育明显改善，尿中乳清酸减少[72]。

6.2.2.5. *遗传性乳清酸尿症的变型* 有一种新的遗传性乳清酸尿症，其临床症状虽和上述介绍的经典的乳清酸尿症没有区别，但酶的缺陷不同：患者仅表现乳清苷酸脱羧酶（o-PRT）缺乏，乳清苷酸焦磷酸化酶(ODC)活力反而增高[78]。患者的父、母和兄弟的 o-PRT 数值均介于正常人和患者之间，尿中乳清酸排泄明显增加，符合常染色体隐性遗传。本症的病因同样是由于嘧啶代谢酶缺陷，乳清酸不能进一步代谢，因而引起“嘧啶饥饿”，导致和经典的乳清酸尿症相同的临床症状[72]。

参考文献

[1] Gutman, AB and Yü, TF: Uric acid metabolism in normal man and in primary gout, New Engl. J. Med., **273**: 252, 313, 1965

[2] Kelley, WN and Wyngaarden, JB: Enzymology of gout, In "Advances in Enzymology" Edited by A. Meister, New York, John Wiley & Sons, pp. 1～33, 1974

[3] Fox, IH and Kelley, WN: Human phosphoribosyl-pyrophosphate Synthetase, Kinetic mechanism and end product inhibition, J. Biol. Chem., **247**: 2126, 1972

[4] Holmes, EW et al: Human glutamine phosphoribosyl-pyrophosphate aminotransferase, Kinetic and regulatory properties, J. Biol. Chem., **248**: 144, 1973

[5] Holmes, EW et al: Human glutamine phosphoribosyl-pyrophosphate aminotransferase, two molecular forms interconvertible by purine ribonucleotides and phosphoribosyl-pyrophosphate, J. Biol. Chem., **248**: 6035, 1973

[6] McDonald, JA and Kelley, WN: Lesch-Nyhan syndrome: altered kinetic properties of mutant enzyme, Science, **171**: 689, 1971

[7] Arnold, WJ and Kelley, WN: Human hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase, purification and subunit structure, J. Biol. Chem., **246**: 7398, 1971

[8] Seegmiller, JE: Diseases of purine and pyrimidine metabolism, In "Duncan's Disease of Metabolism" The Edited by Bondy, PK and Rosenberg, LE, Philadelphia, WB Saunders Company, pp. 655～774, 1974

[9] Massey, Vet al: On the mechanism of inactivation of xanthine oxidase by allopurinol and other phrazolo. (3, 4-d) pyrimidines, J. Biol. Chem., **245**: 2837, 1970

[10] Hart, LI et al The composition of milk xanthine oxidase, Biochem. J., **116**: 851, 1970

[11] Watts, RWE et al: Xanthine oxidase activity in human tissues and its inhibition by allopurinol (4-hydroxypyrazolo (3, 4-d) pyrimidine), J. Lab. Clin. Med., **66**: 688, 1965

[12] Klinenberg, JR and Kippen, I: The binding of urate to plasma proteins determined by means of equilibrium dialysis, J. Lab. Clin. Med., **75**: 503, 1970

[13] Henderson, JF: Feedback inhibition of purine biosynthesis in ascites, tumer cells,

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

J Biol. Chem., 237: 2631, 1962
[14] Wyngaarden, JB and Greenland, RA: The inhibition of succinadenylate kinosynthetase of Escherichia cell by adenosine and guarosine 5'-monophosphates, J.Biol,chem., 238: 1054, 1963
[15] Mager, J and Magasanik, B: Guanosine 5'-phosphate reductase and its role in the interconversion of purine nucleotides, J. Biol. Chem., 235: 1474, 1960
[16] Wyngaarden, JB and Kelley, WN: Gout, In "The Metabolic Basis of Inherited Disease" Edited by JB Stanbury, JB Wyngaarden, and DS Fredrickson, New York, McGraw-Hill Book Company, pp. 889~968, 1972
[17] Seegmiller, JE: Disorders of purine and pyrimidine metabolism, In "The year in metabolism 1975~1976". Edited by N. Freinkel, Plenum Medical Book Company, New York, pp. 218~258, 1976
[18] Hernamdex, LA: Gout, Nurs. Times, 72: 898, 1976
[19] Yü, TF et al: Renal disease in primary gout: a study of 253 gout patients with proteinuria, Semin. Arthritis Rheum, 4: 293, 1975
[20] Gutman, AB and Yü, TF: Uric acid nephrolithiasis, Amer. J. Med., 45: 756, 1968
[21] Hall, AP: Correlations among hyperuricemia, hypercholesterolemia, Coronary disease and hypertension. Arthr. and Rheum., 8: 846, 1965
[22] Seegmiller, JE et al: Uric acid production in gout, J. Clin. Invest., 40: 1304, 1961
[23] Gutman, AB: Renal excretion of uric acid in normal and gouty man, Arthr. and Rheum., 8: 665, 1965
[24] Klinenberg JR: Hyperuricemia and gout, Med. Clin. North Am., 61: 299, 1977
[25] Kelley, WN et al: excessive production of uric acid in type I glycogen storage disease, J. Pediatr., 72: 488, 1968
[26] Becker, MA et al: purine overproduction in man associated with increased phosphoribosylpyrophosphate synthetase activity, Science, 179: 1123, 1973
[27] Sperling, O et al: Mutant phosphoribosylpyrophosphate synthetase in two gout siblings with excessive purine production, Exper. Med. Biol., 41A: 299, 1974
[28] Becker, MA et al: Human phosphoribosylpyrophosphate synthetase: Increased enzyme specific activity in a family with gout and excessive purine synthesis, Proc. Natl. Acad. Sci. U S, 70: 2749, 1973
[29] Kelley, WN et al: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in gout: A review. Ann. Intern. Med., 70: 155, 1969
[30] Carcassi, A et al: Liver, xanthine oxidase in gouty patients, Arthr.and Rheum., 12:17, 1969
[31] Long, WK: Glutathione reductase in red blood cells: variant associated with gout, Science, 155: 712, 1967
[32] Henderson, JF: Variations in purine metabolism of cultured skin fibroblasts from patients with gout, J.Clin. Invest., 47: 1511, 1968
[33] Pollak, VE and Mattenheimer, H: Glutaminase activity in the kidney in gout, J. Lab. Clin. Med., 66: 564, 1965
[34] Yü, TF et al: Plasma and urinary amino acids in primary gout, with special reference to glutamine, J. Clin. Invest., 48: 885, 1969
[35] Spilberg, I: Current concepts of the mechanism of acute inflammation in gout arthritis, Arthritis Rheum., 18: 129, 1975
[36] Demko, CW and Whitehouse, MW: Effects of colchicine in rats with urate crystal-induced inflammation Pharmacology (Basel), 229: 42, 1970
[37] McCarty, DJ: Crystal-induced inflammation of the joints, Ann.Rev. Med., 21: 357, 1970
[38] Seegmiller, JE et al: Inflammatory reaction to sodium urate: Its possible relationship to genesis of acute gouty arthritis, JAMA 180: 469, 1962
[39] Chang, YH: Suppression of urate crystal-induced canine joint inflammation by heterologous antipolymorphonuclear leukocyte serum, Arthr. and Rheum., 11: 145, 1968
[40] Phelps, P: Appearance of chemotactic activity following intraarticular injection of monosodium urate crystals: Effect of colchicine, J. Lab. Clin, Med., 76: 622, 1970
[41] Wallace, SL: Mechanism of action of colchicine, Arthr. and Rheum., 8: 744, 1965
[42] Malawista, SE: On the action of colchicine. The melanocyte model, J.Exp.Med., 122: 361, 1965
[43] Caner, JEZ: Colchicine inhibition of chemotaxis, Arthr. and Rheum., 8: 757, 1965
[44] Myer, UA et al: Intermittent acute porphyria-demonstration of a genetic defect in porphobilinogen metabolism, New Engl. J. Med., 286: 1277, 1972
[45] Barlow, KA and Beilin, LJ: Renal disease in primary, Quart. J. Med., 37: 79, 1968
[46] Rakic, MT et al: Observations on the natural history of hyperuricemia and gout, I. An eighteen-year follow-up of nineteen families, Amer. J. Med., 37: 862, 1964
[47] McCarty, DJ: Pathogenesis and treatment of the acute attack of gout, Clin. Orthoped., 71: 28, 1970
[48] Yü, TF: Pathogenesis and medical management of chronic gouty arthritis, Clin. Orthoped, 71: 40, 1970
[49] Goldfinger, SE: Treatment of gout, New

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

Engl. J. Med., **285**: 1303, 1971

[50] Wallace, SL: Drug Letter: The treatment of gout, Arthr. and Rheum., **15**: 317,1972

[51] Seegmiller, JE: Inherited deficiency of hypoxanthineguanine phosphoribosyltransferase in X-linked uric aciduria(the Lesch-Nyhan syndrome and its variants), Adv. Hum. Genet., **6**: 75, 1976

[52] Kelley, WN and Wyngaarden, JB: The Lesch- Nyhan syndrome, In "(16)",pp.969~991

[53] Seegmiller,JE et al: An enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis, Science, **155**: 1682, 1967

[54] Richardson, BJ et al: Heterogeneity in the biochemical characteristics of red blood cell hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase from two unrelated patients with the Lesch-Nyhan syndrome, Biochem. Genet., **9**: 197, 1973

[55] Fujimoto, WY and Seegmiller, JE: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency activity in normal mutant and heterozygote culture human skin fibroblasts, Proc. Natl. Acad. Sci, **65**: 577, 1970

[56] McDonald,JA and Kelley,WN: Lesch-Nyhan syndrome altered kinetic properties of mutant enzyme. Science, **171**: 689, 1971

[57] Kelley, WN et al: A specific enzyme defect in gout associated with overproduction of uric acid, Proc. Natl. Acad. Sci. US, 57:1735, 1967

[58] Bakay, B and Nyhan, WL: Activation of variants of hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase by the normal enzyme, Proc. Natl. Acad. Sci. US, **69**: 2523, 1972

[59] Arnold, WJ et al: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase: characteristics of the mutant enzyme in erythrocytes from patients with Lesch-Nyhan syndrome, J. Clin. Invest., **51**: 1805, 1972

[60] Balis, ME et al: Unstable HPRT ase in subjects with abnormal urinary oxypurine excretion, In "Purine Metabolism in Man" Edited by Sperling, O, De Vries, A and Wyngaarden, JB,New York, Plenum. Press, pp. 195~202, 1974

[61] Kelley, WN and Meade, JC: Studies on hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase in fibroblasts from patients with the Lesch-Nyhan syndrome evidence for genetic heterogeneity, J. Biol. Chem., **246**: 2953, 1971

[62] Balis, ME et al: Urinary metabolites in congenital hyperwricosuria, Science, **156**: 1122, 1967

[63] Rosenbloom, FM et al: Biochemical basis of acceferated purine biosynthesis de novo in human fibroblasts lacking hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase. J. Biol. Chem., **243**: 1166, 1968

[64] Rosenbloom, FM et al: Inherited disorder of purine metabolism: correlation between central nervous system dysfunction and biochemical dysfunction and biochemical defects JAMA, **202**: 175, 1967

[65] Kelley, WN and Arnold, WJ: Human hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase: Studies on the normal and mutant forms of the enzyme, Fed. Proc., **32**: 1656, 1973

[66] Migeon, BR et al: X-linked hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency: detection of heterozygotes by selective medium, Biochem. Genet., **4**: 377, 1970

[67] Halley, D and Heukels-Dully, MT: Rapid prenatal diagnosis of the Lesch-Nyhan Syndrome, J. Med. Genet., **14**: 100,1977

[68] Arnold, WJ and Kelley, WN: Dietary-induced variation of hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase activity in patients with the Lesch-Nyhan syndrome, J. Clin. Invest., **52**: 970, 1973

[69] Wyngaarden, JB: Xanthinuria. In (16). pp. 992~1002

[70] Bradford, MJ et al: Study of purine metabolism in a xanthinuric female, J. Clin. Invest., **47**: 1325, 1968

[71] Klinenberg, JR et al: The effectiveness of a xanthine oxidase inhibitor on the treatment of gout. Ann. Intern. Med., **62**: 639, 1965

[72] Smith, LHJr et al: Hereditary orotic aciduria, In(16),pp. 1008~1029

[73] Kasbeker, DK et al: Purification and properties of orotic acid-decarboxylating enzymes form calf thymus. J. Biol. Chem., **239**: 4245, 1964

[74] Smith, LHJr et al: Pyrimidine metabolism in man, IV, The enzymatic defect of orotic aciduria, J. Clin. Invest., **40**: 656,1961

[75] Brown, GK et al: Alteration of quaternary structural behavior of an hepatic orotate phosphoribosyl transferase-orotidine-5-phosphate decarboxylase complex in rats following allopurinol therapy, Biochem. pharm., **21**: 2469, 1972

[76] Pinsky, L and Krooth, RS: Studies on the control of pyrimidine biosynthesis in human diploid cell strains, II, Effects of 5-azarotic acid, barbituric acid, and pyrimidive precursors on cellular phenotype,Proc.Natl. Acad. Sci. USA., **57**: 1267, 1967

[77] Nadler, HL: Prenatal detection of genetic defects, J. Pediat., **74**: 132, 1969

[78] Fox, RM et al: Orotic aciduria, Differing enzyme patterns. Amer., J. Med., **47**: 332, 1969

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

附录Ⅰ　先天性代谢缺陷英中病名对照

为检索方便起见，现把目前已经明确酶缺陷的代谢病病名分别按英文字母顺序排列如下：

英文病名	中文病名
Abetalipoproteinemia(Tangier's disease)	无β脂蛋白血症
Acatalasia	无过氧化氢酶症
Acid phosphatase deficiency	酸性磷酸酶缺乏病
Adenine phosphoribosyl transferase (APRT) deficiency	腺嘌呤磷酸核苷转移酶缺乏症
Adenosine triphosphatase deficiency	腺苷三磷酸酶缺乏症
Adenylate kinase deficiency	腺苷酸激酶缺乏症
Analphalipoprotein anemia	无α脂蛋白血症
Andersen's disease	糖元贮积病Ⅳ型
Angiokeratoma corpris diffusum (Fabry's disease)	毛细管扩张性疣状体扩散
Argininosuccinic acidemia(early-onset type)	精氨酰琥珀酸血症(早发型)
Argininosuccinic acidemia (late-onset type)	精氨酰琥珀酸血症(迟发型)
Atypical homocystinuria	非典型的同型胱氨酸尿症
Atypical phenylketonuria(mild phenylketonuria)	非典型苯酮尿症(轻型苯酮尿症)
Benign hyperphonglalaninemia (persistent hyperphenyalaninemia)	良性高苯丙氨酸血症 (持久性高苯丙氨酸血症)
Carnosinemia	肌肽血症
Chronic granulomatous disease	慢性肉芽肿瘤
Citrullinemia type Ⅰ	瓜氨酸血症Ⅰ型
Citrullinemia type Ⅱ	瓜氨酸血症Ⅱ型
Citrullinemia type Ⅲ	瓜氨酸血症Ⅲ型
Classical homocystinuria	经典型的同型胱氨酸尿症
Classical phenylketonuria (hyperphenylalaninemias)	典型苯酮尿症 (高苯丙氨酸血症)
Congenital adrenal hyperplasia Ⅰ	先天性肾上腺皮质增生Ⅰ型
Congenital adrenal hyperplasia Ⅱ	先天性肾上腺皮质增生Ⅱ型
Congenital adrenal hyperplasia Ⅲ	先天性肾上腺皮质增生Ⅲ型
Congenital adrenal hyperplasia Ⅴ	先天性肾上腺皮质增生Ⅴ型
Congenital methaemoglobinaemia	先天性高铁血红蛋白血症
Congenital hyperammonemia type Ⅰ	先天性高氨血症Ⅰ型
Congenital hyperammonemia type Ⅱ	先天性高氨血症Ⅱ型
Cystathioninuria	胱硫醚尿症
Cystinuria type Ⅰ	胱氨酸尿症Ⅰ型
Cystinuria type Ⅱ	胱氨酸尿症Ⅱ型
Cystinuria type Ⅲ	胱氨酸尿症Ⅲ型
Diphosphoglycerate mutase deficiency	二磷酸甘油酸变位酶缺乏症
Diphosphoglycerate phosphatase deficiency	二磷酸甘油酸磷酸酶缺乏症
Disorder of familial protein intolerance	家族性蛋白质不耐症(高氨基二酸尿症)

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

(Hyperdibasicamino aciduria)	
Essential fructosuria	特发性果糖尿症
Familial lecithin-cholesterolacyl-transferase deficiency(Norum's disease)	家族性卵磷脂-胆固醇乙酰基转移酶缺乏病
Familial renal imiroglycinuria type I	家族性的肾型亚氨基甘氨酸尿症 I 型
Familial renal imiroglycinuria type II	家族性的肾型亚氨基甘氨酸尿症 II 型
Familial renal imiroglycinuria type III	家族性的肾型亚氨基甘氨酸尿症 III 型
Fanconi's syrdrome	范可尼氏综合征
Forbes' disease	糖元贮积病 III 型
Fructose diphosphatase deficiency	果糖二磷酸酶缺乏症
α-Fucosidosis	α-岩藻糖代谢病
Galactosaemia	半乳糖血症
Galactokinase deficiency	半乳糖激酶缺乏症
Gangliosidosis GM_1 type I	神经节苷脂代谢病 GM_1 I 型
Gangliosidosis GM_2 type I (Tay-Sachs' disease)	神经节苷脂代谢病 GM_2 I 型
Gangliosidosis GM_2 type II (Sandhoff's disease)	神经节苷脂代谢病 GM_2 II 型
Gaucher's disease	高雪氏病
Globoid leucodystrophy(Krabbe's disease)	类球体脑白质病
Gout(Partial HGPRT deficiency)	痛风
Glutathione synthetase deficiency	谷胱甘肽合成酶缺乏症
Glutathione peroxidase deficiency	谷胱甘肽过氧化酶缺乏症
Glutathione reductase deficiency	谷胱甘肽还原酶缺乏症
Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency	葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症
Glucose-galactose malabsorption	葡萄糖-半乳糖吸收不良
Glycogen storage disease type I	糖元贮积病 I 型
Glycogen storage disease type II	糖元贮积病 II 型
Glycogen storage disease type III	糖元贮积病 III 型
Glycogen storage disease type IV	糖元贮积病 IV 型
Glycogen storage disease type V	糖元贮积病 V 型
Glycogen storage disease type VI	糖元贮积病 VI 型
Glycogen storage disease type VII	糖元贮积病 VII 型
Glycogen synthetase deficiency	糖元合成酶缺乏病
Hartnup disease	哈特纳普病
Hereditary fructose intolerance	遗传性果糖不耐症
Hereditary pancreatic lipase deficiency	遗传性胰脂酶缺乏症
Hereditary xanthinuria	遗传性黄嘌呤尿症
Hers's disease	糖元贮积病 VI 型
Hexokinase deficiency	己糖激酶缺乏症
Histidinemia	组氨酸血症
β-Hydroxyisovaleric aciduria	β-羟基异戊酸尿症
Hydroxykynureninuria	羟基犬尿素尿症
Hydroxyprolinemia	羟脯氨酸血症
Hyperargininemia	高精氨酸血症
Hypercystinuria	高胱氨酸尿症
Hyperdibasicamino aciduria (Disorder of familial protein intolerance)	高氨基二酸尿症 (家族性蛋白质不耐症)
Hyperglycinemia	高甘氨酸血症

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

(Nonketotic hyperglycinemia)	(非酮性型高甘氨酸血症)
Hyperglycinemia	酮型高甘氨酸血症
(Propionic acidemia)	(丙酸血症)
Hyperlipoproteinaemia type I	高脂蛋白血症Ⅰ型
Hy perphenylalaninemias	高苯丙氨酸血症
(Classical phenylketonuria)	(典型苯酮尿症)
Hyperpipecolatemia	高哌可酸血症
Hyperprolinemia type I	高脯氨酸血症Ⅰ型
Hyperprolinemia type II	高脯氨酸血症Ⅱ型
Hypertryptophanemia	高色氨酸血症
Hypervalinemia	高缬氨酸血症
Hypertyrosinemia	高酪氨酸血症
(Tyrosinemia type II)	(酪氨酸血症Ⅱ型)
Hypobetalipoproteinaemia	低β脂蛋白血症
Hypophosphatasia	低磷酸酯酶症
Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT)deficiency (Lesch-Nyhan综合征)	次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核苷转移酶缺乏症
Hyper-β-alaninemia	高 β-丙氨酸血症
I-cell disease	Ⅰ细胞病
Isovalericacidemia	异戊酸血症
Kynureninuria	犬尿素尿症
Lactose intolerance	乳糖不耐症
Lactosyl ceramidosis	乳糖酰脑酰胺代谢病
Leigh's subacute necrotizing encephalomyelopathy	亚急性坏死性脑脊髓病
Lowe's oculo-cerebro-renal syndrome	眼-脑-肾综合征
Mannosidosis	甘露糖代谢病
Maple syrup urine disease(classical type)	枫糖尿症(经典型)
Maple syrup urine disease(intermediate type)	枫糖尿症(中间型)
Maple syrup urine disease(intermittent type)	枫糖尿症(间歇型)
Maple syrup urine disease (thiamineresponsive type)	枫糖尿症(硫胺反应型)
β-Mercaptolactate-cysteine disulfiduria	β-巯基乳酸-半胱氨酸二硫化物尿症
McArdle's disease	糖元贮积病Ⅴ型
Metachromatic leucodystrophy	异染性脑白质病
Methemoglobin reductase deficiency type I	高铁血红蛋白还原酶缺乏症Ⅰ型
Methemoglobin reductase deficiency type II	高铁血红蛋白还原酶缺乏症Ⅱ型
Methionine malabsorption	甲硫氨酸吸收不良
α-Methyl-β-hydroxybutyric acidemia	α-甲基-β-羟基丁酸血症
Methylmalonic aciduria	甲基丙二酸尿症
β-Methyerotonyl-glycinuria	β-甲基丁烯酰甘氨酸尿症
Mild phenylketounia (Atypical phenylketounria)	轻型苯酮尿症 (非典型苯酮尿症)
Neonatol hyperphenylalaninemia	新生儿高苯丙氨酸血症
Neonatal tyrosinemia	新生儿酪氨酸血症
Niemann-Pick's disease	尼曼-匹克病
Nonketotic hyperglycinemia (Hyperglycinemia)	非酮性型高甘氨酸血症 (高甘氨酸血症)

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

Orotic aciduria	乳清酸尿症
Pancreatic amylase deficency	胰腺淀粉酶缺乏症
Pentosuria	戊糖尿症
Periodic hyperlysinemia	周期性高赖氨酸血症
Persistent hyperphenyalaninemia	持久性高苯丙氨酸血症
(Benign hyperphonylalaninemia)	（良性高苯丙氨酸血症）
Persistent hyperlysinemia	高赖氨酸血症，持续性高赖氨酸血症
Phosphofructokinase deficiency	磷酸果糖激酶缺乏症
Phosphoglucomutase deficiency	磷酸葡萄糖变位酶缺乏症
6-phosphogluconate dehydrogenase deficiency	6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶缺乏症
Phosphoglycerate kinase deficiency	磷酸甘油酸激酶缺乏症
Phosphorylase kinase deficiency	磷酸化酶激酶缺乏症
Phosphorylase kinase phosphokinase deficiency	磷酸化酶激酶磷酸激酶缺乏症
Phosphohexose isomerase deficiency	磷酸己糖异构酶缺乏症
Pompe's disease	糖元贮积病Ⅱ型
Propionic acidemia	丙酸血症
(Hyperglycinemia)	（酮型高甘氨酸血症）
Pseudocholinesterase deficiency	假性胆碱脂酶缺乏症
Pyruvate decarboxylase deficiency	丙酮酸脱羧酶缺乏症
Pyruvate kinase deficiency	丙酮酸激酶缺乏症
Refsum's disease	雷夫松病
Saccharopinurid	松糖尿症
Steroid 18-hydroxylase deficiency	类固醇 18-羟化酶缺乏症
Sucrose and isomaltose intolerance	蔗糖和异麦芽糖不耐症
Sulfite oxidase deficiency	亚硫酸盐氧化酶缺乏症
Transient phenylketounria	暂时性苯酮尿症
Triosephosphate isomerase deficiency	磷酸丙糖异构酶缺乏症
Tryptophane malabsorption	色氨酸吸收不良
Tyrosinemia type I	酪氨酸血症Ⅰ型
(Tyrosinemia)	（酪氨酸血症）
Tyrosinemia type II	酪氨酸血症Ⅱ型
(Hypertyrosinemia)	（高酪氨酸血症）
(Tyrosinemia type I)	（酪氨酸血症Ⅰ型）
Tyrosinosis	酪氨酸代谢病
Von Gierke's disease	糖元贮积病Ⅰ型
Wolman's disease	沃尔曼病
Xylosidosis	木糖苷代谢病

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

附录 II　先天性代谢缺陷的分类[1,5,8,36]

先天性代谢缺陷种类繁多，症状各种各样，为归纳方便起见，我们按照物质代谢的类别用代谢简图和简表扼要介绍，具体分类如下：

一、糖类代谢病
1. 糖元贮积病
2. 糖酵解过程有关的代谢病
3. 己糖-磷酸通路的代谢病
4. 粘多糖代谢病
5. 其他糖类代谢病

二、脂类代谢病

三、神经鞘类脂质代谢病

四、氨基酸代谢病
1. 芳香族氨基酸代谢病
2. 支链氨基酸代谢病
3. 含硫氨基酸代谢病
4. 尿素循环代谢病
5. 赖氨酸代谢病
6. 甘氨酸和肌氨酸代谢病
7. 亚氨基酸代谢病
8. 咪唑氨基酸代谢病
9. 丙氨酸和色氨酸代谢病
10. 氨基酸转运病

五、嘌呤和嘧啶代谢病

六、类固醇激素代谢病

七、其他先天性代谢病

一、糖类代谢病

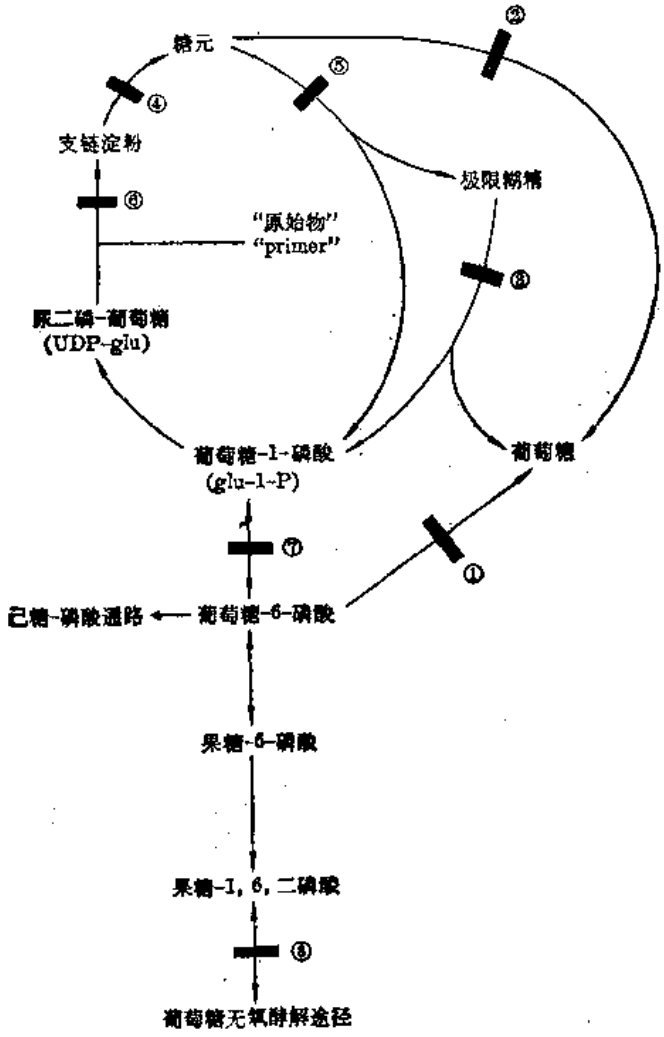
表 1　糖元贮积病(Glycogen Storage Diseases)(GSD)

病　名	症　状	缺陷的酶	酶缺陷的组织	防　治
糖元贮积病 I 型(Von Gierke's disease)(GSD I)	低血糖血症，高乳酸血症，痛风性高尿酸血症，高脂血症引起的皮肤黄色瘤，感染引起酮酸中毒，血小板增多导致出血性疾病，肝肾肿大，生长迟缓，智力迟钝，大多数在婴儿期死亡	葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase) E.C.3.1.3.9 附图 3⑨	肝、肾和小肠粘膜	可通过检出杂合体预防患儿的出生〔表示为：杂合体(+)〕可应用食物或药物治疗〔表示为：治疗(+)〕
糖元贮积病 II 型(Pompe's disease)(GSD II)	巨舌，肌张力减退，软弱无力，心脏扩大，进行性心力衰竭，发育迟钝，大部分在一岁内死亡	α-1,4-葡萄糖苷酶(α-1,4-glucosidase) E.C.3.2.1.20 附图 1②	肌肉、肝、心、白细胞、成纤维细胞	杂合体(+)可通过出生前诊断防止患儿出生〔表示为：出生前(+)〕无有效的食物或药物疗法〔表示为：治疗(−)〕
糖元贮积病 III 型(Forbes's disease)(GSDIII)	早期症状与 GSD I 相似，但较轻。肝脾肿大，低血糖症，酸中毒，生长迟钝	淀粉-1,6-葡萄糖苷酶(amylo-1,6-glucosidase) E.C.3.2.1.33 附图 1③	肌肉、肝、白细胞、红细胞、成纤维细胞	出生前(+)，杂合体(+)，试验性食物或药物治疗阶段〔表示为治疗(±)〕
糖元贮积病 IV 型(Andersen's disease)(GSDIV)	肝脾肿大，肝硬化	淀粉-(1,4→1,6)转葡萄糖苷酶(amylo-(1,4→1,6)transglucosidase) E.C.2.4.1.18 附图 1④	肝、白细胞	出生前(+)，杂合体(+)，治疗(−)
糖元贮积病 V 型(McArdle's disease)(GSDV)(肌型)	肌无力，肌痉挛，患儿出现间歇性的肌球蛋白尿症	肌磷酸化酶(muscle phosphorylase) E.C.2.4.1.1 附图 1⑤	肌肉	治疗(−)
糖元贮积病 VI 型(Hers's disease)(GSD VI)(肝型)	低血糖症，轻型酮中毒，生长缓慢，肝肿大	肝磷酸化酶(liver phosphorylase) E.C.2.4.1.1 附图 1⑤	肝、白细胞	出生前(+)，杂合体(+)，治疗(+)
糖元贮积病 VII 型(磷酸果糖激酶缺乏症)(phosphofructokinase deficiency)(GSD VII)	劳累及运动时出现肌痉挛，肌无力，肌痛	肌磷酸果糖激酶(muscle phosphofructokinase) E.C.2.7.1.11 附图 1⑧	肌肉	治疗(−)

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

（续表）

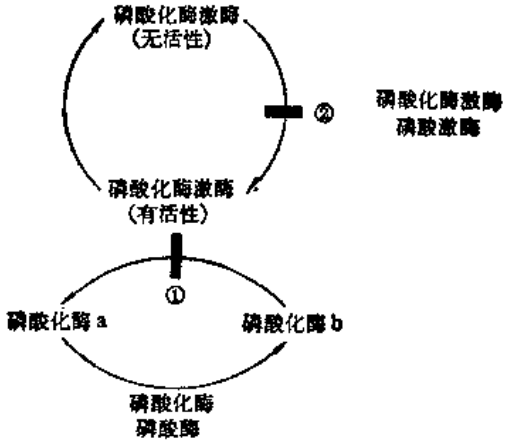
病　名	症　状	缺陷的酶	酶缺陷的组织	防　治
磷酸化酶激酶缺乏症（phosphorylasekinase deficiency）（GSD Ⅷ）	轻型低血糖症，白内障，肝肿大	磷酸化酶激酶（phosphorylase kinase）E. C. 2.7.1.38 附图2①	肝、白细胞	治疗（±）
磷酸化酶激酶磷酸激酶缺乏症（phosphorylase kinase phosphokinase deficiency）	肝肿大	磷酸化酶激酶磷酸激酶（phosphorylase kinase phosphokinase）附图2②	肌肉、肝	
糖元合成酶缺乏病（glycogen synthetase deficiency）	空腹时低血糖症，昏厥，智力迟钝	糖元合成酶（glucogen synthetase）	肝	杂合体（+）
磷酸葡萄糖变位酶缺乏症（phosphoglucomutase deficiency）	肝肿大	磷酸葡萄糖变位酶（phosphoglucomutase）	肝、肌肉	



附图1　糖元贮存病的代谢缺陷

①Ⅰ型，葡萄糖-6-磷酸酶缺乏（Von Gierke 氏病）　②　Ⅱ型，α-1,4-葡萄糖苷酶缺乏（Pompe 氏病）　③Ⅲ型，淀粉-1,6-葡萄糖苷酶缺乏（Forbe 氏病）　④Ⅳ型，淀粉-(1,4→1,6)-转葡萄糖苷酶缺乏（Andersen 氏病）　⑤Ⅴ型和Ⅵ型，肌肉和肝的磷酸化酶缺乏（McArdle 氏病和 Her 氏病）　⑥糖元合成酶缺乏　⑦磷酸葡萄糖变位酶缺乏　⑧Ⅶ型，磷酸果糖激酶缺乏

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！



附图 2　磷酸化酶系统的代谢缺陷

糖元贮积病：①磷酸化酶激酶缺乏症　②磷酸化酶激酶磷酸激酶缺乏症

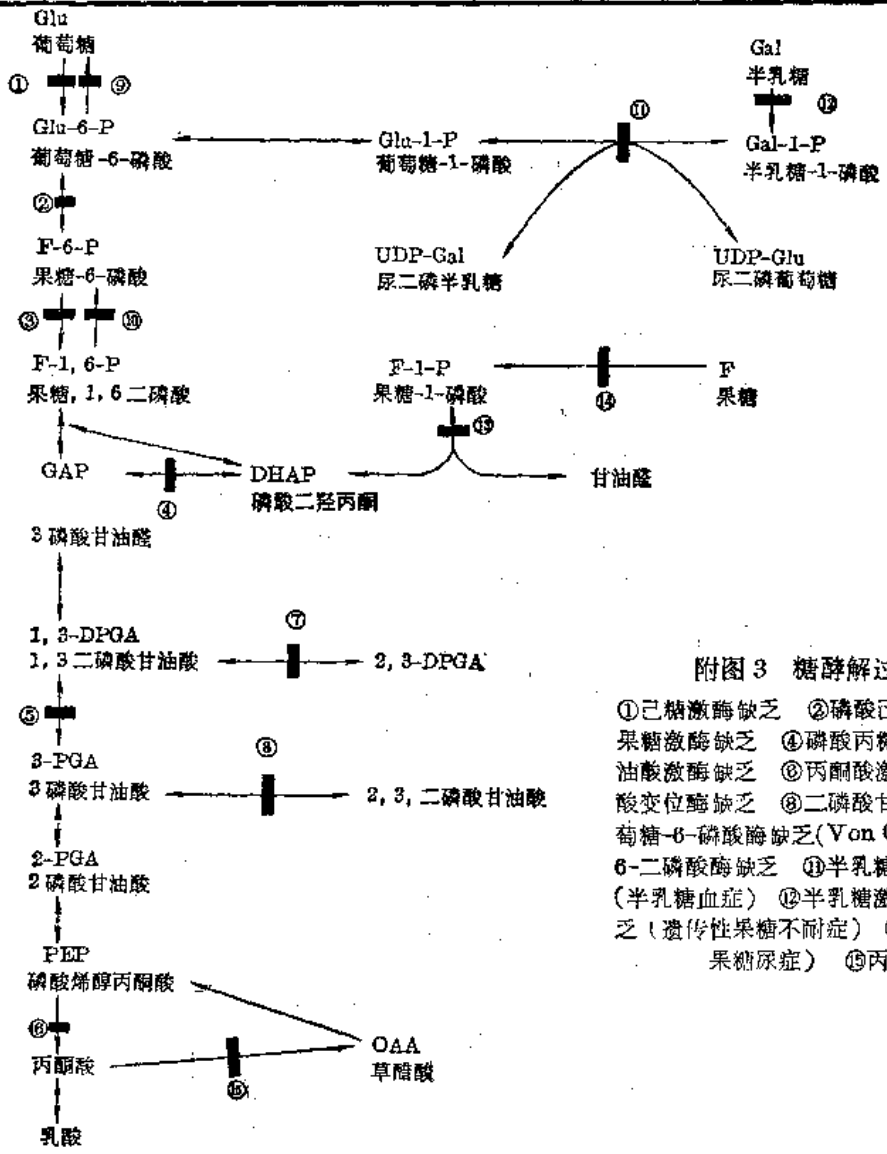
表 2　糖酵解过程的代谢病

病　名	症　状	缺陷的酶	酶缺陷的组织	防　治
己糖激酶缺乏症 (hexokinase deficiency)	先天性非球形红细胞溶血性贫血 (CNHA)黄疸	己糖激酶 (hexokinase) E. C. 2、7、1、1 附图 3 ①	红细胞	杂合体(+)，治疗(-)
磷酸己糖异构酶缺乏症 (phosphohexose isomerase deficiency)	CNHA	磷酸己糖异构酶 (phosphohexose isomerase) E. C. 5、3、1、9 附图 3 ②	红细胞 白细胞 成纤维细胞	出生前(+)，治疗(-)
磷酸果糖激酶缺乏症 (phosphofructokinase deficiency)	CNHA	磷酸果糖激酶 (phosphofructokinase) E. C. 2、7、1、11 附图 3 ③	红细胞	治疗(-)
磷酸丙糖异构酶缺乏症 (triosephosphate isomerase deficiency)	CNHA，神经系统功能紊乱，反复感染	磷酸丙糖异构酶 (triosephosphate isomerase) E. C. 5、3、1、1 附图 3 ④	红细胞 白细胞 肌肉 血清 脑脊液	杂合体(+)，治疗(-)
磷酸甘油酸激酶缺乏症(phosphoglycerate kinase deficiency)	CNHA 神经系统功能紊乱	磷酸甘油酸激酶 (phosphoglycerate kinase) E. C. 2、7、2、3 附图 3 ⑤	红细胞 白细胞	杂合体(+)，治疗(-)
丙酮酸激酶缺乏症 (pyruvate kinase deficiency)	CNHA，脾肿大 某些病例有新生儿黄疸，感染或其他诱因加重溶血	丙酮酸激酶 (pyruvate kinase) E. C. 2、7、1、40 附图 3 ⑥	红细胞 肝	杂合体(+)，治疗(±)
二磷酸甘油酸变位酶缺乏症 (diphosphoglycerate mutase deficiency)	CNHA，脾肿大	2,3-二磷酸甘油酸变位酶 (2,3-diphosphoglycerate mutase) E. C. 2、7、5、4 附图 3 ⑦	红细胞	治疗(-)
二磷酸甘油酸磷酸酶缺乏症 (diphosphoglycerate phosphatase deficiency)	CNHA	2,3-二磷酸甘油酸磷酸酶红细胞 (2,3-diphos phoglycerate phosphatase) 附图 3 ⑧	红细胞	
果糖二磷酸酶缺乏症 (fructose diphosphatase deficiency)	空腹低血糖血症，肝脾肿大，代谢性酸中毒	果糖-1,6-二磷酸酶 (fructose-1,6-diphosphatase) E. C. 3、1、3、11 附图 3 ⑩	肝	治疗(-)

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

（续表）

病　名	症　状	缺陷的酶	酶缺陷的组织	防　治
半乳糖血症 (galactosaemia)	白内障，肝脾肿大，黄疸，呕吐，智力迟钝	半乳糖-1-磷酸尿苷转移酶(galactose-1-phosphate uridyl transferase) E. C. 2、7、7、10 附图3⑪	红细胞、白细胞、肝、小肠、成纤维细胞	出生前(+)，杂合体(+)，治疗(+)
半乳糖激酶缺乏症 (galactokinase deficiency)	少年白内障，半乳糖尿症	半乳糖激酶 (galactokinase) E. C. 2、7、1、6 附图3⑫	红细胞、成纤维细胞	出生前(+)，杂合体(+)，治疗(±)
遗传性果糖不耐症 (hereditary fructose intolerance)	营养不良，长不胖，肝肿大，呕吐，黄疸，低血糖症，氨基酸尿，当摄入蔗糖或果糖时产生果糖尿	醛缩酶"B" (aldolase"B") E. C. 4、1、2、7 附图3⑬	肝 小肠粘膜	治疗(+)
特发性果糖尿症 (essential fructosuria)	无有害症状	果糖激酶 (fructokinase) E.C. 2、7、1、4附图3⑭	红细胞、肾、小肠	治疗(+)
Leigh氏亚急性坏死性脑脊髓病 (Leigh's subacute necrotizing encephalomyelopathy)	硫胺素缺乏综合征	丙酮酸羧化酶 (pyruvate carboxylase)	肝	出生前(+)



附图3　糖酵解过程的代谢缺陷

①己糖激酶缺乏　②磷酸己糖异构酶缺乏　③磷酸果糖激酶缺乏　④磷酸丙糖异构酶缺乏　⑤磷酸甘油酸激酶缺乏　⑥丙酮酸激酶缺乏　⑦二磷酸甘油酸变位酶缺乏　⑧二磷酸甘油酸磷酸酶缺乏　⑨葡萄糖-6-磷酸酶缺乏(Von Gierke氏病)　⑩果糖-1，6-二磷酸酶缺乏　⑪半乳糖-1-磷酸尿甙转移酶缺乏（半乳糖血症）　⑫半乳糖激酶缺乏　⑬醛缩酶B缺乏（遗传性果糖不耐症）　⑭果糖激酶缺乏（特发性果糖尿症）　⑮丙酮酸羧化酶缺乏

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

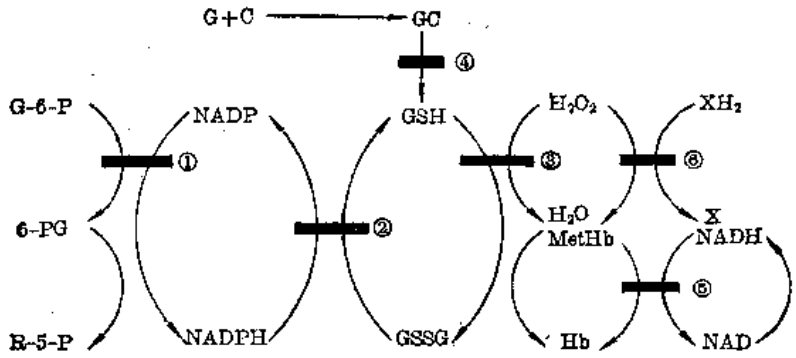


图 4　与己糖-磷酸通路有关的代谢缺陷

①葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏　②谷胱甘肽还原酶缺乏　③谷胱甘肽过氧化酶缺乏　④谷胱甘肽合成酶缺乏　⑤连接辅酶 I 的高铁血红蛋白还原酶缺乏　⑥过氧化氢酶缺乏(无过氧化氢酶症acatalasia)　G:谷氨酰胺　C:半胱氨酸　GC:谷氨酰半胱氨酸　XH_2:递氢体　NAD:辅酶 I　NADH:还原型辅酶 I　NADP:辅酶 II　NADPH:还原型辅酶 II　MetHb:高铁血红蛋白　G-6-P:葡萄糖-6-磷酸　6-PG:6 磷酸葡萄糖酸　R-5-P:核糖-5-磷酸　GSH:谷胱甘肽(还原型)　GSSG:谷胱甘肽(氧化型)

表 3　己糖-磷酸通路的代谢病

病　名	症　状	缺陷的酶	酶缺陷的组织	防　治
葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症[glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) deficiency]	CNHA，黄疸，氧化作用药物诱发溶血性贫血，红细胞G-6-PD水平降低	葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase) E. C. 1、1、1、49 附图 4 ①	红细胞、白细胞、血小板、肝、晶状体，成纤维细胞	出生前(+) 杂合体(+) 治疗(+)
谷胱甘肽还原酶缺乏症(glutathione reductase deficiency)	CNHA，溶血性贫血，某些患者有神经系统异常	谷胱甘肽还原酶 (glutathione reductase) E. C. 1、6、4、2 附图 4 ②	红细胞	治疗(±)
谷胱甘肽过氧化酶缺乏症 (glutathione peroxidase deficiency)	CNHA，新生儿黄疸	谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase) E. C. 1、11、1、9 附图 4 ③	红细胞	治疗(−)
谷胱甘肽合成酶缺乏症 (glutathione synthetase deficiency)	CNHA，黄疸，轻度慢性溶血性贫血，红细胞中谷胱甘肽含量降低	谷胱甘肽合成酶 (glutathione synthetase) E. C. 6、3、2、3 附图 4 ④	红细胞	治疗(−)
高铁血红蛋白还原酶缺乏症 I 型 (methaemoglobin reductase deficiency type I)	紫绀，某些病例有轻型的红细胞增多症和智力迟钝	连接辅酶 I 的高铁血红蛋白还原酶 (NAD-linked methaemoglobin reductase) 附图 4 ⑤	红细胞	治疗(±)
无过氧化氢酶症 (acatalasia)	部分人有鼻和口腔粘膜溃疡，牙龈肿大和严重的口腔坏疽	过氧化氢酶 (catalase) E. C. 1、11、1、6 附图 4 ⑥	红细胞、肝、肌肉、骨髓、成纤维细胞	出生前(+) 治疗(−)
6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶缺乏症 (6-phosphogluconate dehydrogenase deficiency)	可能出现 CNHA	6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶 (6-phosphogluconate dehydrogenase)	红细胞	
高铁血红蛋白还原酶缺乏症 II 型 (methemoglobin reductase deficiency type II)	轻度贫血	连接辅酶 II 的高铁血红蛋白还原酶 (NADP-linked methemoglobin reductase	红细胞	治疗(−)

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 4a 粘多糖代谢病

病名	症状	缺陷的酶	酶缺陷的组织	防治
粘多糖代谢病I型〔mucopolysaccharidoses I (MPS I)〕又称Hurler syndrome	矮小，角膜白斑，肝脾肿大，骨骼发育异常（颜面巨大，长骨变短，手指短粗等），智力低下，多于10岁前死亡	α-艾杜糖苷酸酶 (α-iduronidase) E.C.3、2、1、76	皮肤成纤维细胞、白细胞	出生前(+)
粘多糖代谢病 IIA 型 (MPS IIA) 又称 Hunter syndrome 重型	智力低下，神经性耳聋，肝脾肿大，骨骼发育异常	艾杜糖苷酸硫酸酯酶 (iduronate sulphatase)	皮肤成纤维细胞、白细胞、毛根	
粘多糖代谢病 IIB 型 (MPS IIB) 又称 Hunter syndrome 轻型	同上，但症状较轻	同上	同上	
粘多糖代谢病IIIA型 (MPS IIIA) 又称 Sanfilippo syndrome A	严重神经紊乱，肝脾肿大，骨骼发育异常，多于20岁前死亡	肝素 N-硫酸酯酶 (heparan sulphate sulphatase)	皮肤成纤维细胞	
粘多糖代谢病 IIIB 型 (MPS IIIB) 又称 Sanfilipo syndrome B	同上	N-乙酰-α-氨基葡糖苷酶(N-acetyl-α-glucosamini-dase) E.C.3、2、1、50	皮肤成纤维细胞	
粘多糖代谢病IV型 (MPS IV) 又称 Morquio syndrome	发育迟缓，骨骼异常，角膜混浊，但智力正常	己糖胺6-硫酸酯酶 hexosamine 6-sulfatase	皮肤成纤维细胞	
粘多糖代谢病V型 (MPS V) 又称 Scheie syndrome	与 MPS I相同，但智力正常，可活终生	α-艾杜糖苷酸酶 (α-iduronidase) E.C.3、2、1、76	皮肤成纤维细胞 白细胞	
粘多糖代谢病 VI 型 (MPS VI) 又称 Maroteaux-Lamy syndrome	与 MPS I 相似，但症状较轻，智力正常	N-乙酰半乳糖胺4-硫酸酯酶 N-acetyl galactosamine 4-sulfatase	皮肤成纤维细胞	
粘多糖代谢病VII型 (MPS VII) 又称 β-葡糖苷酸酶缺乏症	中度精神运动障碍，骨骼发育不良，肝脾肿大	β-葡糖苷酸酶 (β-glucuronidase) E. C.3、2、1、31	皮肤成纤维细胞	

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 4b　其他糖类代谢病

病　名	症　状	缺陷的酶	酶缺陷的组织	防　治
蔗糖和异麦芽糖不耐症（sucrose and isomaltose intolerance）	摄入蔗糖和淀粉诱发腹泻，大便中蔗糖增多，蔗糖耐量试验异常	蔗糖酶和异麦芽糖酶（sucrase and isomaltase）E. C. 3、2、1、26	小肠粘膜	杂合体（+） 治疗（+）
乳糖不耐症（lactose intolerance）	乳糖、牛奶饮食诱发腹泻、呕吐、大便中乳糖增多，尿中出现乳糖	乳糖酶 I（lactase I）E. C. 3、2、1、23	小肠粘膜	治疗（+）
丙酮酸脱羧酶缺乏症（pyruvate decarboxylase deficiency）	间歇性的共济失调，血、尿、脑脊液丙酮酸含量升高	丙酮酸脱羧酶（pyruvate decarboxylase）E. C. 4、1、1、1	白细胞 成纤维细胞 肌肉	出生前（+）
戊糖尿症（pentosuria）	无有害症状	连接辅酶 II 的木糖醇脱氢酶（NADP-linked xylital	红细胞	杂合体（+）
α-岩藻糖代谢病（α-fucosidosis）	严重的神经系变性引起痉挛性四肢麻痹，皮肤粗厚，多汗，心脏扩大，经常患呼吸道感染	α-岩藻糖苷酶（α-fucosidase）E. C. 3、2、1、51	成纤维细胞、肝、脑、肾、肺、胰腺	出生前（+） 治疗（−）
甘露糖代谢病（mannosidosis）	甘露糖的低聚糖积累，大脑损害，肝脾肿大，骨异常	甘露糖苷酶（α-mannosidase）E. C. 3、2、1、24	成纤维细胞、肝、脾、脑	出生前（+）
葡萄糖-半乳糖吸收不良（glucose-galactose malabsorption）	腹泻，大便中葡萄糖、半乳糖增加，耐量试验异常	葡萄糖-半乳糖转运系统缺陷（glu-galtransport system）	转运缺陷	治疗（+）

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

二、脂类代谢病

表 5

病名	症状	缺陷的酶或脂蛋白	酶或脂蛋白缺陷的组织	防治
Refsum病 **(Refsum's disease)**	多神经炎，脑共济失调，视网膜色素沉着，鳞癣，心电图异常，某些病例可有神经性耳聋，脑脊液蛋白增加，血清和尿中脂肪酸增加	植烷酸-α-羟化酶 (phytanic acid α-hydroxylase)	成纤维细胞	出生前(+)，杂合体(+)，治疗(±)
家族性卵磷脂-胆固醇乙酰基转移酶缺乏病 (Familial lecithin: Cholesterol acyltransferase deficiency) (Norum 病)	蛋白尿，角膜脂肪沉着，角膜混浊，正常色素性贫血，血清中胆固醇、卵磷脂和三酸甘油酯升高	卵磷脂：胆固醇乙酰基转移酶 (lecithin: cholesterol acyltransferase) E. C. 2、3、1、43	血浆	治疗(−)
无α脂蛋白血症 (analpha lipoproteinanemia) (Tangier 病)	扁桃体黄色肿大，肝脾肿大，淋巴结症，脾亢，低胆固醇血症，复发性外周神经病变，过早的冠状动脉病，无脂蛋白血症	高密度的α脂蛋白 (high-density α-lipoprotein)	血浆	治疗(±)
无β脂蛋白血症 (abetalipoproteinaemia)	脂肪痢，视网膜色素沉着，神经肌肉病，共济失调，癞皮病，血清胆固醇降低	β-脂蛋白 (β-lipoprotein)	血浆 血清	杂合体(+)，治疗(±)
高脂蛋白血症Ⅰ型 (hyperlipoproteinaemia type I)	肝脾肿大，黄瘤，腹痛	脂蛋白 (lipoprotein)	血浆 脂肪组织	杂合体(+)，治疗(+)
低β脂蛋白血症 (hypobetalipoproteinaemia)	与无β脂蛋白血症相似，但较轻	β-脂蛋白 (β-lipoprotein)	血浆	
遗传性胰脂酶缺乏症 (hereditary pancreatic lipase deficiency)	脂肪吸收不良，脂肪痢，大便多而油腻，约50～80%摄入的脂肪在大便中排出	脂酶 (lipase) E.C.3、1、1、3	十二指肠液	治疗(±)
高胆红素血症Ⅰ型 (hyperbilirubinemia I) (Gilbert 综合征)	遗传性轻度高胆红素血症，有胃肠道症状，但无溶血现象，肝功能测定正常	尿二磷-葡萄糖苷转移酶 (UDP-glucuronyl transferase) (部分缺乏) E.C.2、4、1、17	肝	
Crigler-Najjar 综合征(Crigler-Najjar syndrome)	高胆红素血症，新生儿黄疸，脑核性黄疸	尿二磷-葡萄糖苷转移酶 (UDP-glucuronyl transferase) E.C.2、4、17	肝	杂合体(+)，治疗(±)
"汗足综合征" ("Sweaty feet syndrome)	酸中毒，脱水，惊厥	短链-脂肪酸乙酰脱氢酶 (short-chain fatty acid acyldehydrogenase)		

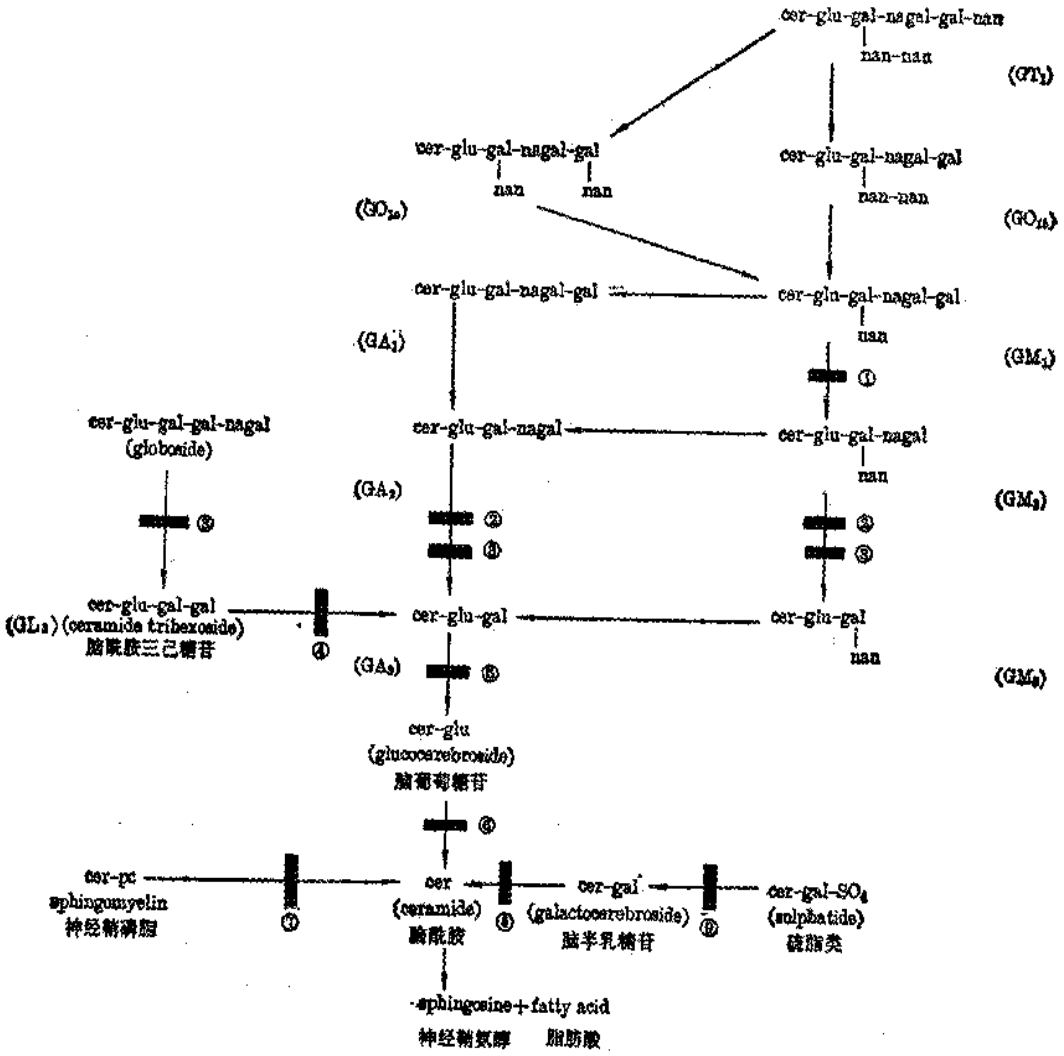
指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

三、神经鞘类脂质代谢病

表 6

病　名	症　状	缺陷的酶	酶缺陷的组织	防　治
神经节苷脂代谢病 GM_1 I 型 (gangliosidosis, GM_1 type I)	精神动作发育迟钝，骨质疏松，肝脾肿大，脸部异常，进行性去大脑化	β-半乳糖苷酶(溶酶体的非特异性的酶) [β-galactosidase (lysosomal nonspecific)] E. C. 3、2、1、23 附图 5 ①	肝、肾、脾、脑、白细胞、尿、成纤维细胞	杂合体(+)，治疗(-)
神经节苷脂代谢病 GM_2 I 型 (GM_2 type I) (Tay-Sachs 病)	进行性智力减退，瘫痪，痴呆，视觉缺失	β-N-乙酰己糖氨基酶A (β-N-acetyl hexosaminidaseA) E. C. 3、2、1、30 附图 5 ②	肝、肾、脑、白细胞、血清、尿、成纤维细胞	出生前(+)，杂合体(+)，治疗(-)
神经节苷脂代谢病 GM_2 II 型 (GM_2 type II) (Sandhoff 病)	症状象 Tay-Sach 病	β-N-乙酰己糖氨基酶A和B (β-N-acetyl hexosaminidase A and B) E. C. 3、2、1、30 附图 5 ③	肝、脑	杂合体(+)，治疗(-)
毛细管扩张性疣状体扩散 (angiokeratoma corporis diffusum) (Fabry 病)	肾衰竭，皮肤病综合征	脑胰胺三己糖苷酶 (α-半乳糖苷酶) [ceramide trihexosidase (α-galactosidase)] E. C. 3、2、1、22 附图 5 ④	小肠粘膜、白细胞、血浆、成纤维细胞	
Gaucher 病 (Gaucher's disease)	肝脾肿大，骨质破坏，婴儿型神经系统综合征	脑葡萄糖苷酶 (β-葡萄糖苷酶) [glucocerebrosidase (β-glucosidase)] E. C. 3、2、1、45 附图 5 ⑥	脾、肝、白细胞、成纤维细胞	
Niemann-Pick 病 (Niemann-Pick's disease)	肝脾肿大，骨质破坏，智力迟钝	神经鞘磷脂酶 (sphingomyelinase) E. C. 3、1、4、12 附图 5 ⑦	肝、脾、白细胞、成纤维细胞	出生前(+)，治疗(-)
异染性脑白质病 (metachromatic leucodystrophy)	中枢神经系统病患	脑糖苷硫酸酶 (芳基硫酸酶 A) [ceretroside sulphatase (arylsulphatase A)] E. C. 3、1、6、8 附图 5 ⑨	肝、肾、脑、白细胞、成纤维细胞、尿	
类球体脑白质病 (globoid leucodystrophy) (Krabbe 病)	进行性智力衰退	脑半乳糖苷酶 (β-半乳糖苷酶) [galactocerebrosidase (β-galactosidase)] E. C. 3、2、1、46 附图 5 ⑧	脑、肝、脾、白细胞，血清，成纤维细胞	杂合体(+)，治疗(-)
乳糖酰脑酰胺代谢病 (lactosyl ceramidosis)	进行性智力衰退，肝脾肿大	乳糖酰脑酰胺 β-半乳糖苷酶 (lactosyl ceramide β-galactosidase) E. C. 3、2、1、23 附图 5 ⑤	肝、成纤维细胞	

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！



附图 6 神经鞘类脂质病(sphingolipidosis)

①神经节苷脂代谢病 GM_1 I 型，β-半乳糖苷酶缺陷（β-galactosidase lysosomal nonspecific)gangliosidoses ②神经节苷脂代谢病 GM_2 I 型，N-乙酰己糖胺基酶 A 缺陷（Tay-sachs)(N-acetylhexosaminidase A) ③神经节苷脂代谢病 GM_2 II 型，N-乙酰己糖胺基酶 A 和 B 缺陷(Sandhoff病，globoside storage disease)(N-acetylhexosaminidaseA and B) ④Fabry 病 腦醯胺三己糖苷酶缺陷(ceramide trihexosidase, α-galactosidase) ⑤乳糖酰脑酰胺病，乳糖酰脑酰胺 β-半乳糖苷酶缺陷(Laotosyl ceramidosis)(Lactosyl ceramide β-galactosidase) ⑥Gaucher 病 脑葡萄糖苷酶缺陷(glucocerebrosidase,β-glucosidase) ⑦尼曼-匹克病（Niemann-pick）神经鞘磷脂酶 缺陷(sphingomyelinase) ⑧类球体脑白质病(Karbbes disease)脑半乳糖苷酶缺陷(galactocerebrosidase β-galactosidase) ⑨异染性脑白质病（metachromatic leucodystrophy）芳基硫酸酶 A（arylsulphatase A）即脑糖苷硫酯酶（cerebroside sulphatase） 缩写表示：cer: 脑酰胺，glu: 葡萄糖，gal: 半乳糖，NAGAL: N-乙酰半乳糖胺，NAN: N-乙酰神经胺基酸

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

四、氨基酸代谢病

表 7　芳香族氨基酸代谢病

病　名	症　状	缺陷的酶	酶缺陷的组织	防　治
典型苯酮尿症（高苯丙氨酸血症）(Classical phenylketonuria, the hyperphenylalaninemia)	生后第一、二个月开始出现症状，大部分在30岁前死亡 有各种神经、精神症状，智能低下，头小畸形，部分病人痉挛性瘫痪，皮肤，毛发，色素减退，多汗，汗有霉臭味	苯丙氨酸羟化酶 phenylalanine 4-hydroxylase E. C. 1、14、3、1	肝	杂合体(+)，治疗(+)
非典型苯酮尿症（轻型苯酮尿症）(atypical phenylketonuria mild phenylketonuria)	正常饮食会出现上述症状，但病人对苯丙氨酸耐受能力较高，给苯丙氨酸 500mg/日，血浆中苯丙氨酸浓度仍不增高	同上 但有残余的酶活力	肝	治疗(+)
暂时性苯酮尿症 (transient phenylketonuria)	出生时临床症状和典型苯酮尿症相同，区别在于本病对苯丙氨酸的耐量逐渐增高，到几个月或几岁时能耐受正常的饮食而不出现临床症状和生化异常	同上	肝	杂合体(+)，不需治疗
持久性高苯丙氨酸血症（良性高苯丙氨酸血症）(persistent hyperphenylalaninemia, benign hyperphenylalaninemia)	无临床症状，发育正常	苯丙氨酸羟化酶活力降低	肝	不需治疗
新生儿高苯丙氨酸血症 (neonatal hyperphenylalaninemia)	常见于早产婴儿，良性，无特异症状，常同时发生酪氨酸血症	苯丙氨酸羟化酶，发育延迟		不需治疗
酪氨酸血症 I 型 (tyrosinemia type I) 又名：酪氨酸血症 (tyrosinemia) 遗传性酪氨酸血症 (hereditary tyrosinemia) 先天性肝肾功能障碍 (inborn hepatorenal dysfunction)	呕吐，腹泻，消瘦，呼吸困难，出血，水肿，脱水，肝硬化，肾小管损害，部分患者智力迟钝 有急性和慢性型 急性型生后第一个月出现症状，若不治疗8月内肝衰竭而死亡 慢性型发病迟缓，寿命较长，有抗 vitD 佝偻病和异常高的肝癌发病率	对-羟基苯丙酮酸羟化酶 E. C. 1、14、2、2 P-hydroxyphenylpyruvatehydroxylase E.C.1、14、2、2	肝	治疗(±)
高酪氨酸血症 (hypertyrosinemia) 即(酪氨酸血症 II 型)	智力迟钝，角膜溃疡，手足皮肤出现丘疹和浓疱，但无酪氨酸血症 I 型患者的症状有肝肾损害	酪氨酸转氨酶 tyrosine aminotransferase E. C. 2、6、1、5	肝	治疗(±)
酪氨酸代谢病 (tyrosinosis)	重症肌无力(仅报道一例成年患者)	L-酪氨酸、丙酮酸转氨酶(?) E. C. 2、6、1、20	肝	治疗(-)
新生儿酪氨酸血症 (neonatal tyrosinemia)	约0.5~1.0%的新生儿有此症，个别婴儿若不治疗，可能对智力发育有影响	对-羟苯丙酮酸羟化酶 P-hydroxyphenylpyruvate hydroxylase E. C. 1、14、2、2	肝	治疗(+)

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

（续表）

病　名	症　状	缺陷的酶	酶缺陷的组织	防　治
黑酸尿症 (alcaptonuria)	尿液在空气中放置后变黑色，褐黄病，关节炎，易并发心脏病，心肌梗塞	尿黑酸氧化酶 homogentisate oxygenase E.C.1、13、11、5	肝、肾	治疗(±)
白化病 I 型 (albinism I)	全身皮肤、毛发和眼睛均缺乏黑色素，终生白化，畏光，常有散光，远视或近视	酪氨酸酶 tyrosinase E.C.1、10、3、1	肝	
白化病 II 型 (albinism II)	白化，但皮肤、毛发和眼睛有一定的黑色素，而且随年龄而增加	透性酶 permease	肝	

表 8　含硫氨基酸代谢病

病　名	症　状	缺陷的酶	酶缺陷的组织	防　治
经典的同型胱氨酸尿症(classical homocystinuria)	骨骼变形，眼球晶状体移位，精神发育迟钝 血管内血栓形成	胱硫醚合成酶 cystathionine synthetase E. C. 4、2、1、22	肝、皮肤	杂合体(+)，治疗(+)
非经典的同型胱氨酸尿症 (B_{12} 代谢异常引起)	精神发育迟缓，生长迟缓 偶有骨骼变形，血栓栓塞和巨成红细胞贫血	B_{12} 代谢异常，因而转甲基反应的辅助因子甲基 B_{12} 等合成缺少		杂合体(+)，治疗(+)
非经典的同型胱氨酸尿症 ($N^{5,10}$ 甲烯四氢叶酸还原酶缺乏所致)	精神发育迟缓，余无症状	转甲基反应的辅酶质 $N^{5,10}$ 甲烯四氢叶酸还原酶缺乏 $N^{5,10}$-methyl tetrahydrofolate methyltransferase		杂合体(+)，治疗(+)
胱硫醚尿症 (cystathioninuria)	精神迟钝，癫痫，血小板减少，尿石病，部分患者无症状	胱硫醚酶（cystathionase）活力降低，可能与 vit B_6 磷酸盐与酶蛋白结合方面缺陷 E. C. 4、4、1、1		杂合体(+)，治疗(+)
亚硫酸盐氧化酶缺乏症 (sulfite oxidase deficiency)	严重大脑损害，精神迟钝，眼晶状体异位，早期死亡	亚硫酸氧化酶 sulfite oxidase E. C. 1、8、3、1	肝、肾、大脑	治疗(±)
β-巯基乳酸——半胱氨酸二硫化物尿症 (β-mercaptolactatecysteine disulfiduria)	精神发育迟缓，癫痫，或晶状体异位，部分病人临床正常	不清楚		治疗(-)

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 9　支链氨基酸代谢病

病　名	症　状	缺陷的酶	酶缺陷的组织	防　治
经典型枫糖尿症 (maple syrup urine disease, classical type)	出生后一周内即表现持久性的呕吐、昏睡、强直、惊厥等神经症状，尿有枫糖(象烧焦的糖)气味，如不治疗，早年死亡	α-酮-酸脱羧酶缺乏，(αketo acid decarboxylase) 约为正常的5%以下 E. C. 1、2、4	皮肤成纤维细胞、白细胞	杂合体(+)，治疗(+)
间歇型枫糖尿症 (maple syrup urine disease, intermittent type)	体质和精神发育正常，但常间歇发病，发病时出现类似经典的神经症状，甚至死亡	α-酮酸脱羧酶活力为正常的 10～20%	同上	治疗(+)
中间型枫糖尿症 (maple syrup urine disease, intermediate type) 轻型 Mild form	出生几月后才开始出现持久性的神经症状，但较经典的为轻	α-酮酸脱羧酶活力缺乏，为正常的25%以下	同上	治疗(+)
硫胺反应型枫糖尿症 (thiamineresponsive type)	与中间型基本相同，稍轻	一般情况下α-酮酸酶活力约为正常的20%，当底物浓度增加时，酶活力可达正常	同上	治疗(+)
高缬氨酸血症 (hypervalinemia)	生后不久即出现呕吐，吮奶困难，嗜睡，并有眼球震颤和运动过度症状，严重的出现身体和精神发育迟缓	缬氨酸转氨酶 valine aminotransferase E. C. 2、6、1、32 vatine transaminase	RBC	治疗(+)
异戊酸血症 (isovalericacidemia)	出生后 1～2 周出现症状，患者汗、尿和呼出气中有臭脚汗气味呕吐、代谢性酸中毒、昏迷、贫血、白细胞、血小板减少，多数有精神迟钝和惊厥，运动失调等神经症状	异戊酰辅酶A脱氢酶isovaleryl-Co A dehydrogenase	白细胞	出生前(+)　治疗(+)
β-羟基异戊酸尿症β-(hydroxyisovaleric aciduria) 或称为 β-甲基丁烯酰甘氨酸尿症 (β-methylcrotonylglycinuria)	持续性呕吐，代谢性酸中毒，脱水，休克，并有红斑状皮疹	β-羟基异戊酰辅酶A羧化酶 β-methylcrotonogl-CoA carboxylase E. C. 6、4、1、4	成纤维细胞	治疗(+)
α-甲基 β-羟基丁酸血症 (α-methyl-β-hydroxybutyric acidemia)	间歇性的代谢性酸中毒、昏迷、呕吐等，个别有血小板和嗜中性白细胞减少	可能 β-酮硫醇酶 (β-ketothiolase)	成纤维细胞	杂合体(+)，治疗(±)
丙酸血症 (propionic acidemia) 又称酮型高甘氨酸血症 (hyperglycinemia)	生后即出现嗜睡、昏迷等症状，并表现由于感染或高蛋白饮食而致酮酸中毒反复发作，精神迟钝，个别患者有骨质疏松，血小板及嗜中性白细胞减少症	丙酰辅酶A羧化酶 propionyl-CoA: carbondioxdeligase(ADP) E. C. 6、4、1、3	白细胞	杂合体(+)，治疗(+)
甲基丙二酸尿症 (methylmalonic aciduria)	与丙酸血症基本相同	甲基丙二酰辅酶A变位酶　I型（维生素 B_{12} 不反应型）：甲基丙二酰辅酶A变位酶蛋白部分缺陷 II型（维生素 B_{12} 反应型）：甲基丙二酰辅酶A变位酶作用所需的辅酶 (5'-脱氧腺苷钴素)缺乏	白细胞，成纤维细胞	出生前(+)，治疗(+)

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表10 尿素循环代谢病

病名	症状	缺陷的酶	酶缺陷的组织	防治
先天性高氨血症Ⅰ型 (congenital hyperammonemia type I)	生后很快出现呕吐，昏睡，惊厥，喂养困难。症状与蛋白质饮食有关 有轻微酮酸中毒和周期性的中性白细胞减少症，均于一岁内死亡	氨甲酰磷酸合成酶(CPS)约为正常20% carbamyl phosphate synthetase E.C.2.7.2.5	肝	杂合体(+)，治疗(±)
先天性高氨血症Ⅱ型 (congenital hyperammonemia type II)	呕吐，昏睡，惊厥，角弓反张，精神缺陷，肝肿大和厌肉食或其它高蛋白质食物 男性患者发病急促，于新生儿期死亡，女性症状出现较迟缓	鸟氨酸转氨甲酰酶(OCT)降低 ornithine carbamyltransferase E.C.2.1.3.3 男性：正常的 0.5～2% 女性：正常的 4～40%	肝	杂合体(+)，治疗(±)
瓜氨酸血症 (citrullinemia) Ⅰ型 急性新生儿型 (acute neonatal form)	生后几天即出现症状：昏睡、惊厥、缺乏吮吸反射、呼吸困难、新生儿死亡	ASS 精氨酰琥珀酸合成酶完全测不出 argininosuccinic-acid synthetase E.C.6.3.4.5	肝	杂合体(+)，治疗(±)
Ⅱ型 迟发型 (later onset form)	生后第一年出现症状：呕吐、惊厥、精神迟钝、运动失调、肝肿大、骨质疏松	ASS 尚有残余活力	肝	杂合体(+)，治疗(±)
Ⅲ型 良性型 (benign form)	无临床症状 禁食或饮食后均测不出血氨升高，但血浆、尿和脑脊液中的瓜氨酸浓度均升高	ASS活力介于Ⅰ型与正常人之间	肝	杂合体(+)，治疗(±)
精氨酰琥珀酸血症 (argininosuccinic acidemia) 迟发型 (late-onset type)	生后第二年出现症状：精神迟钝、癫痫、间歇性共济失调和肝肿大 并有结节状头发，脆而易断，常能活到成年	精氨酰琥珀酸酶(ASA) argininosuccinase E.C.4.3.2.1	肝、肾、脑、红细胞、成纤维细胞	杂合体(+)
早发型 (early-onset type) (恶性型 malignant type)	生后头几个月即有严重的呕吐、昏迷和肝肿大，病程迅速恶化而死亡	同上		
高精氨酸血症 (hyperargininemia)	精神发育迟缓、癫痫、呕吐、痉挛性双侧瘫痪和肝肿大	精氨酸酶缺陷，为正常值1/10 arginase E.C.3.5.3.1	红细胞	杂合体(+)

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 11　赖氨酸代谢病

病　名	症　状	缺陷的酶	酶缺陷的组织	防　治
高赖氨酸血症 持续性高赖氨酸血症 (persistent hyperlysinemia)	幼婴时正常，以后大多表现精神发育迟缓、骨胳生长和身体发育延迟 严重的不能走路、说话、生活不能自理	赖氨酸：酮戊二酸还原酶 lysine-ketoglutorate reductase	肝、皮肤、成纤维细胞	杂合体(+)，治疗(-)
周期性高赖氨酸血症 (periodic hyperlysinemia)	周期性发作时出现呕吐、痉挛、惊厥和昏迷	赖氨酸脱氨酶 lysine deaminase	肝	治疗(+)
松糖尿症 (saccharopinuria)	患者精神发育迟缓，痉挛性两侧瘫痪	松糖脱氢酶 saccharopine dehydrogenase		治疗(-)
高哌可酸血症 (hyperpipecolatemia)	进行性精神病和肝肿大	哌可酸氧化酶(?) pipecolate oxidase		治疗(-)

表 12　甘氨酸和肌氨酸代谢病

病　名	症　状	缺陷的酶	酶缺陷的组织	防　治
高甘氨酸血症 (hyperglycinemia) 又称非酮性型高甘氨酸血症(nonketotic hyperglycinemia)	出生后几天就出现严重症状：持续性呃逆，肌阵挛，癫痫，痉挛，角弓反张或去大脑强直，并发育出严重的精神迟钝，头小畸形等	甘氨酸脱羧酶 glicine decarboxylase	肝	治疗(-)
高肌氨酸血症 (hypersarcosinemia)	无特异性临床症状，有人表现精神发育迟钝，有的体格矮小 但至今未发现患者有任何特异性的体质和精神异常	肌氨酸脱氢酶 sarcosine dehydrogenase	肝	杂合体(+)，不需治疗

表 13　亚氨基酸代谢病

病　名	症　状	缺陷的酶	酶缺陷的组织	防　治
高脯氨酸血症 I 型 (hyperprolinemia type I)	普遍有遗传性肾病，大多数有轻度精神迟钝和耳聋症状，少数患者没有症状	脯氨酸氧化酶 proline oxidase E. C. 1.5.1.2	肝	杂合体(+)，治疗(-)
高脯氨酸血症 II 型 (hyperprolinemia type II)	大部分有精神发育迟缓、惊厥或癫痫等精神病学症状个别无症状	Δ' 吡咯啉-5-羧酸脱氢酶(P.C.脱氢酶) Δ'pyrroline-5-carboxylate dehydrogenase (P. C. dehydrogenase) E. C. 1.5.1.2		治疗(±)
羟脯氨酸血症 (hydroxyprolinemia)	精神发育迟缓，运动过度，部分病人血尿，脑电图异常	羟脯氨酸氧化酶 hydroxyproline oxidase	肝	治疗(±)

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 14 咪唑氨基酸代谢病

病名	症状	缺陷的酶	酶缺陷的组织	防治
组氨酸血症 (histidinemia)	出生时正常，但易感染，说话缺陷，部分人体格矮小，精神发育迟缓，癫痫	组氨酸酶 histidase E. C. 4、3、1、3	肝、皮肤、成纤维细胞	杂合体(+)，治疗(+)
肌肽血症 (carnosinemia)	出生时正常，生后2～3月出现肌阵挛，癫痫，身体发育迟缓，精神迟钝，惊厥，角弓反张，大部分病人死于婴儿、儿童期	血清肌肽酶 carnosinase E.C. 3、4、1、3、3	血清	杂合体(+)，治疗(-)

表 15 丙氨酸和色氨酸代谢病

病名	症状	缺陷的酶	酶缺陷的组织	防治
高β-丙氨酸血症 (hyper-β-alaninemia)	出生后即出现嗜睡，喂养困难，间歇性癫痫大发作，肌张力降低	β-丙氨酸-2-酮戊二酸转氨酶 β-alanyl-2-ketoglutaric amino transferase		治疗(±)
高色氨酸血症 (hypertryptophanemia)	光敏性糙皮病，精神缺陷，小脑共济失调	可能为色氨酸吡咯酶缺乏 tryptophan pyrrolase		
犬尿素尿症 (kynureninuria)	硬皮病，吡哆醛治疗无效	可能为犬尿素羟化酶缺乏 kynurenine hydroxylase		治疗(-)
羟基犬尿素尿症 (hydroxykynureninuria)	糙皮病，生长和精神发育迟缓，吡哆醇和菸酰胺治疗能改善症状	可能犬尿素酶缺乏 kynureninase E. C. 3、7、1、3		杂合体(+)，治疗(+)

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

表 16　氨基酸转运病

病名	症状	转运缺陷	酶缺陷的组织	防治
胱氨酸尿症 (cystinuria)	出生时无异常，临床症状通常在20～30岁时表现明显 尿路结石，并继发泌尿道疾患，尿胱氨酸结晶 按小肠转运能力不同及口服胱氨酸后血浆的胱氨酸浓度升高否可分三型	胱氨酸和氨基二酸	肾近曲小管和肠上皮细胞转运系统	杂合体(+)，治疗(+)
I 型	口服胱氨酸后，血浆的胱氨酸浓度不升高	胱、赖、精氨酸小肠转运能力均缺陷	肾、肠转运系统	
II 型	同 I 型	肾、肠转运系统，小肠转运赖，精氨酸缺陷，胱氨酸显著降低		
III 型	口服胱氨酸后血浆胱氨酸浓度升高，但升高较慢	肾(部分缺陷)、肠转运系统缺陷，小肠转运胱、赖、精氨酸能力均存在		
高氨基二酸尿症 (hyperdibasicaminoaciduria) 又称家族性蛋白质不耐症 (disorder of familial protein intolerance)	出生时正常，断奶后出现腹泻、呕吐等胃肠症状，肝痛，消瘦，严重者有精神缺陷，拒绝蛋白质类饮食，饮食自限后症状消退	氨基二酸的转运系统缺陷 I 型：肾转运缺陷 II III 型：肾和肠转运缺陷		杂合体(+)，治疗(+)
Hartnup 病 (Hartnup disease)	糙皮病样皮疹、小脑共济失调及不同程度的神经异常 症状呈间歇性出现，程度不等，随年龄而减轻	小肠和肾对转运中性α-氨基酸有缺陷 I 型：肾、肠转运缺陷 II 型：仅肾转运缺陷		治疗(+)
家族性的肾型亚氨基甘氨酸尿症 (familial renal iminoglycinuria)	一般无症状 寿命正常	亚氨基甘氨酸转运系统缺陷		不需治疗
I 型		同时有脯氨酸的肠转运缺陷		
II 型		局限于肾小管转运系统缺陷		
III 型		同上		

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

（续表）

病　　名	症　　状	转 运 缺 陷	酶缺陷的组织	防　　治
Fanconi 综合征 (Fanconi's syndrome)	因病因不同，症状和出现时间也不同。一般生后不久出现发热、呕吐、低磷酸盐佝偻病、酸中毒、脱水、生长迟缓，最后常因肾机能不全而死亡 成人患者有骨软化和病理性骨折并常有低钾血症和多尿症，儿童患者常出现尿毒症或并发感染症状	肾脏所有的氨基酸转运系统障碍		治疗(＋)
Lowe 眼-脑-肾综合征 (Lowe's oculo-cerebro-renal syndrome)	目前发现全为男性患者，有先天性白内障，严重精神缺陷，声调高尖，低血压，佝偻病，肾小管机能障碍随年龄而增加，常因并发感染，脱水和电解质不平衡而死亡	肾小管转运系统广泛缺陷		杂合体(＋)
高胱氨酸尿症 (hypercystinuria)	肾结石	肾小管对胱氨酸转运发生障碍 substrate-specific system for cystine		不需治疗
色氨酸吸收不良 (tryptophane malabsorption)	高钙血症	小肠对色氨酸转运系统发生障碍		
甲硫氨酸吸收不良 (methionine malabsorption)	腹泻，精神迟钝	肾、小肠对甲硫氨酸转运系统发生障碍		

五、嘌呤和嘧啶代谢病

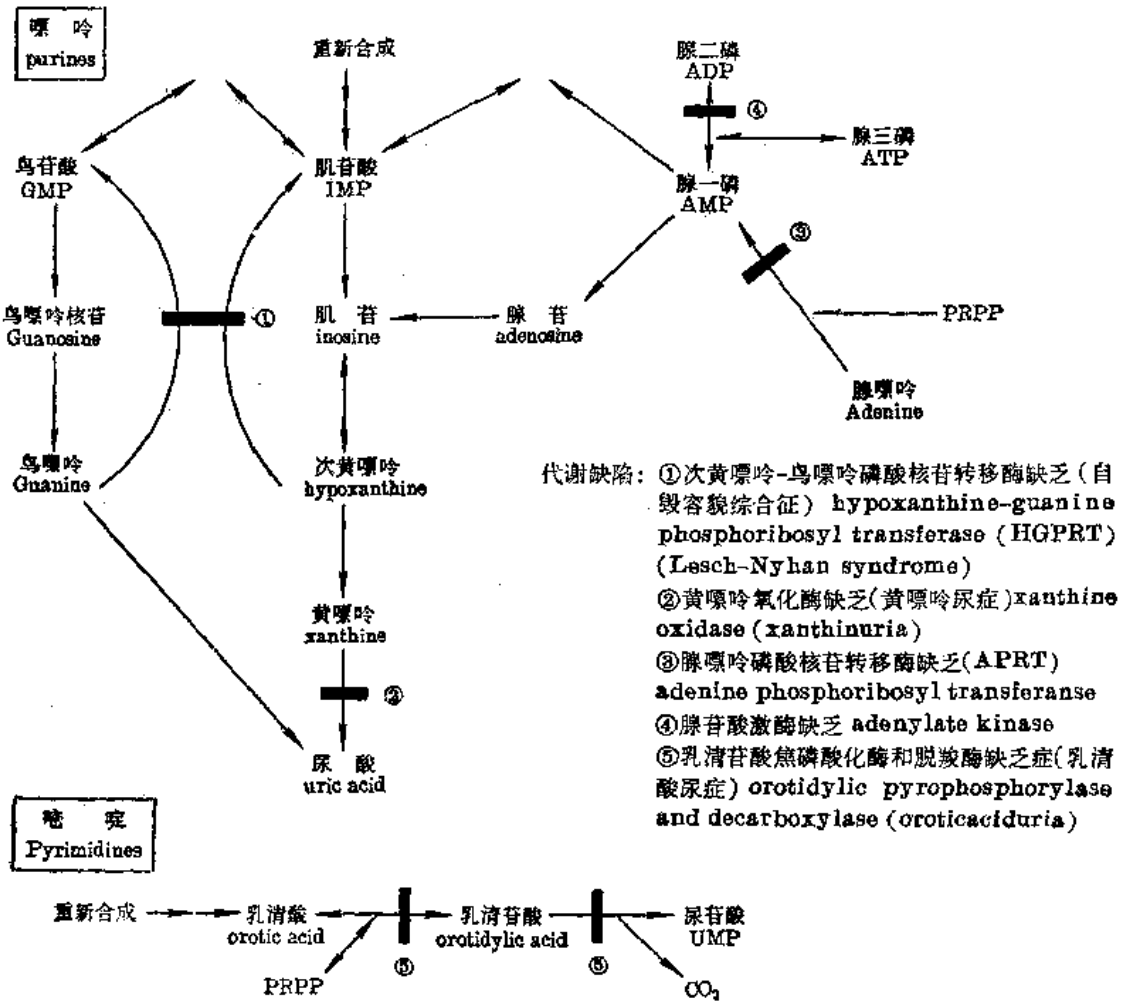
表 17

病　　名	症　　状	缺 陷 的 酶	酶缺陷的组织	防　　治
次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核苷转移酶缺乏症 (HGPRT deficiency)(Lesch-Nyhan综合征)	四肢麻痹，痉挛，智力迟钝，咬自己的嘴唇和手指，高尿酸血症，部分病人有尿酸尿石病，舞蹈指痉病	次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核苷转移酶（几乎完全缺失）(hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT)) E. C. 2、4、2、8 附图6①	红细胞 白细胞 成纤维细胞 脑、肝	出生前(＋)，杂合体(＋)，治疗(±)
痛风(Gout) HGPRT 部分缺乏症 (partial HGPRT deficiency)	痛风性关节炎，尿酸肾石病，高尿酸血症	同上(酶部分缺乏)	同上	治疗(＋)
遗传性黄嘌呤尿症 (hereditary xanthinuria)	尿中黄嘌呤排泄增加，肾小管形成黄嘌呤结石	黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase) E. C. 1、2、3、2 附图6②	肝 肠粘膜	
腺嘌呤磷酸核苷转移酶缺乏症 (APRT deficiency)	良性症状	腺嘌呤磷酸核苷转移酶 (adenine phosphoribosyl transferase(APRT)) 附图6③	红细胞	

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

（续表）

病　名	症　状	缺陷的酶	酶缺陷的组织	防　治
腺苷酸激酶缺乏症（adenylate kinase deficiency）	溶血性贫血	腺苷酸激酶（adenylate kinase）E. C. 2、7、4、3 附图6④	红细胞	
腺苷三磷酸酶缺乏症（adenosine triphosphatase deficiency）	溶血性贫血	腺苷三磷酸酶（adenosine triphosphatase deficiency （ATPase））E. C. 3、6、1、3	红细胞	
乳清酸尿症（orotic aciduria）（a）典型的（b）变型的	生长发育迟缓，低色素性巨成红细胞性贫血，尿中乳清酸显著增加	乳清苷酸焦磷酸化酶（orotidylic pyrophosphorylase）E. C. 2、4、2、10 乳清苷酸脱羧酶（orotidylic decarboxylase）E. C. 4、1、1、23 典型的两种酶均缺乏，变型的只缺乏乳清苷酸脱羧酶 附图6⑤	红细胞 白细胞 成纤维细胞 肝	出生前（+），杂合体（+），治疗（±）



代谢缺陷：①次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核苷转移酶缺乏（自毁容貌综合征）hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase（HGPRT）（Lesch-Nyhan syndrome）
②黄嘌呤氧化酶缺乏（黄嘌呤尿症）xanthine oxidase（xanthinuria）
③腺嘌呤磷酸核苷转移酶缺乏（APRT）adenine phosphoribosyl transferanse
④腺苷酸激酶缺乏 adenylate kinase
⑤乳清苷酸焦磷酸化酶和脱羧酶缺乏症（乳清酸尿症）orotidylic pyrophosphorylase and decarboxylase（oroticaciduria）

附图6　嘌呤与嘧啶代谢缺陷

PRPP：磷酸核苷焦磷酸

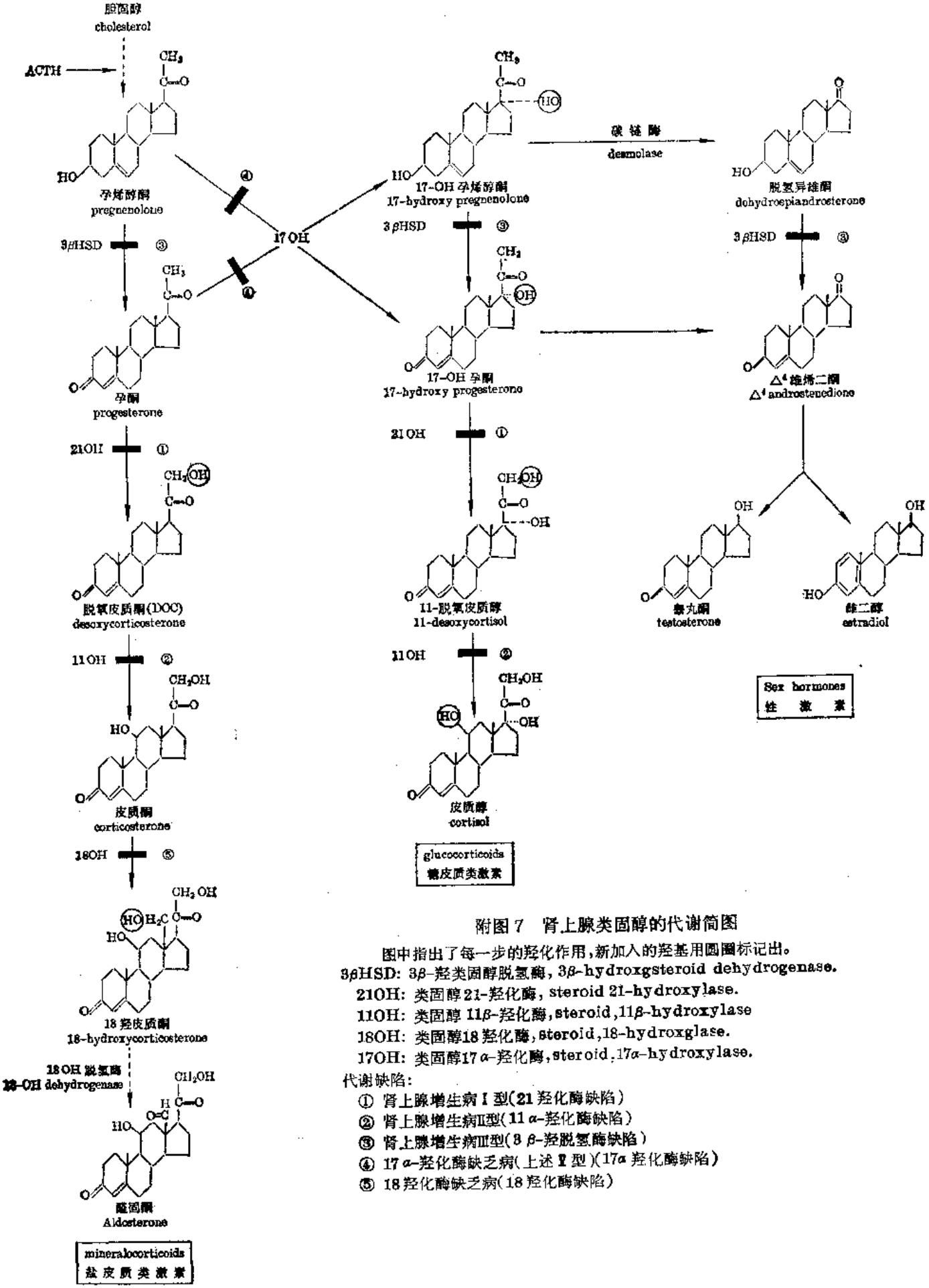
指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

六、类固醇激素代谢病

表 18

病名	症状	缺陷的酶	酶缺陷的组织	防治
先天性肾上腺皮质增生Ⅰ型 (congenital adrenal hyperplasia Ⅰ)	轻型：两性畸形，尿17-酮和孕三醇增高，对失盐和限盐不能耐受 重型：女性生殖器畸形，呕吐，脱水，低血糖，低血钠，高热	类固醇21-羟化酶 (steroid 21-hydroxylase) E. C. 1、14、99、10 附图7①	肾上腺	杂合体(+)，治疗(+)
先天性肾上腺皮质增生Ⅱ型 (congenital adrenal hyperplasia Ⅱ)	有上述轻型症状，并有高血压，尿17酮，17羟皮质类固醇增高	类固醇 11β-羟化酶 (steroid 11β-hydroxylase) E.C.1、14、15、4 附图7②	肾上腺	治疗(+)
先天性肾上腺皮质增生Ⅲ型 (congenital adrenal hyperplasia Ⅲ)	男性生殖器畸形，呕吐，脱水，低钠血症，低血糖症，静脉萎陷，多于生后一月内死亡 女性表现轻度的男性化现象，生后不久即出现肾上腺皮质不足综合征，尿中孕烯醇酮衍生物增高	3β-羟类固醇脱氢酶 (3β-hydroxysteroid dehydrogenase) E. C. 1、1、1、51 附图7③	肾上腺	治疗(+)
先天性肾上腺皮质增生Ⅴ型 (congenital adrenal hyperplasia Ⅴ)	高血压，原发性闭经，女性呈性幼稚型，男性呈假两性畸形，糖皮质类和性类固醇分泌减少，盐皮质类激素分泌增加	类固醇17α-羟化酶 (steroid 17α-hydroxylase) E. C. 1、14、99、9 附图 7④	肾上腺	治疗(+)
类固醇18羟化酶缺乏症 (steroid 18-hydroxylase deficiency)	醛固酮合成减少，严重的失盐综合征	类固醇18-羟化酶 (steroid 18-hydroxylase)	肾上腺	

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！



附图 7　肾上腺类固醇的代谢简图

图中指出了每一步的羟化作用，新加入的羟基用圆圈标记出。

3βHSD: 3β-羟类固醇脱氢酶，3β-hydroxgsteroid dehydrogenase.

21OH: 类固醇 21-羟化酶，steroid 21-hydroxylase.

11OH: 类固醇 11β-羟化酶，steroid，11β-hydroxylase

18OH: 类固醇18 羟化酶，steroid，18-hydroxglase.

17OH: 类固醇17 α-羟化酶，steroid，17α-hydroxylase.

代谢缺陷:

① 肾上腺增生病 I 型(21 羟化酶缺陷)

② 肾上腺增生病II型(11 α-羟化酶缺陷)

③ 肾上腺增生病III型(3 β-羟脱氢酶缺陷)

④ 17 α-羟化酶缺乏病(上述 I 型)(17α 羟化酶缺陷)

⑤ 18 羟化酶缺乏病(18 羟化酶缺陷)

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

七、其他先天性代谢病

表 19

病名	症状	缺陷的酶	酶缺陷的组织	防治
低磷酸酯酶症 (hypophosphatasia)	儿童佝偻病，骨骼异常，尿中磷酰乙醇胺 (phosphorylethanolamine) 排泄显著增加	碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase) E. C. 3、1、3、1	肝、肾	
酸性磷酸酶缺乏病 (acid phosphatase deficiency)	间歇性呕吐，嗜睡症，张力减退，角弓反张，末梢出血，婴儿期死亡	酸性磷酸酶 (acid phosphatase) E. C. 3、1、3、2	脑、肾、脾 白细胞 成纤维细胞	出生前(+)，杂合体(±)
Wolman 病 (Wolman's disease)	进行性肝脾肿大，呕吐，腹泻，贫血，严重吸收不良，消瘦，X 线检查可见肾上腺钙化点，大部分患儿在六个月左右死亡	酸性脂酶 (acid lipase) E. C. 3、1、1、3	肝、脾 成纤维细胞	出生前(+)，治疗(-)
木糖苷代谢病 (xylosidosis)	婴儿嗜睡综合征，强直发作	β-木糖苷酶 (β-xylosidase) E. C. 3、2、1、37	淋巴细胞	治疗(-)
假性胆碱脂酶缺乏症 (pseudocholinesterase deficiency)	丁二酰胆碱过敏，引起严重的呼吸抑制	假性胆碱脂酶 (pseudocholinesterase) E.C.3、1、1、8	血清	
I 细胞病 (I-cell disease)	精神迟钝，骨骼畸形	严重的溶酶体酶缺陷 (multiple lysosomal enzyme deficiency)	成纤维细胞	出生前(+)
慢性的肉芽肿病 (chronic granulomatous disease)	复发性细菌感染，粒性白细胞吞噬细菌的能力缺陷	NADH 氧化酶 (NADH oxidase)		
先天性高铁血红蛋白血症 (congenital methaemoglobinaemia)	紫绀，高铁血红蛋白含量显著增多	还原型辅酶 I-黄递酶 (NADH diaphorase)		杂合体(+)，治疗(+)
急性间歇性血卟啉症 (acute intermittent porphyria)	周期性肠绞痛和神经紊乱发作，常为药物(如巴比妥、磺胺等)诱发	尿卟啉原合成酶 (uroporphyrinogen synthetase) E. C. 4、3、1、8	红细胞	杂合体(+)
先天性成红细胞性血卟啉症 (congenital erythropoietic porphyria)	光过敏，溶血性贫血，乳齿粉红色，卟啉尿	尿卟啉原Ⅲ合成酶 (uroporphyrinogen Ⅲ cosynthetase)	红细胞 成纤维细胞	
着色性干皮病 (eroderma pigmentosa)	皮肤癌	核酸内切酶 (endonuclease)		

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

附录 III　常用的新生儿代谢缺陷筛选检查法

氨基酸尿症筛选检查

1.三氯化铁试验　本试验用作氨基酸尿症的过筛试验。

A. 试剂

三氯化铁	1.0 克
硫酸亚铁铵	1.0 克
0.02*N* 盐酸	100 毫升

试剂贮存于聚乙烯瓶内

B. 操作

三氯化铁试剂	1.0 毫升
尿(新鲜样品)	0.5 毫升

摇荡后观察颜色

C. 结果

① 氨基酸：出现蓝、绿、黄、红、紫、褐或介于这些颜色的中间色。胱氨酸和同型胱氨酸测不出。

② 退热药：阿司匹林变紫色；非那西汀变红色；水扬酸钠变蓝、红或中间色。

③ 镇定药：紫色。

2. 二硝基苯肼试验　本试验可证实三氯化铁试验，但本法测不出胱氨酸、同型胱氨酸、β-酮酸和同型龙胆酸(homogentisic acid)，组氨酸血症阴性。

A. 试剂

2,4-二硝基苯肼	0.7 克
1 *N* 盐酸	250 毫升

B. 操作

(1) 过滤尿液(新鲜样品)	1.0 毫升
(2) 二硝基苯肼试剂	1.0 毫升

C. 结果

氨基酸：5 分钟内生成黄色沉淀或混浊的黄色溶液

3. 硝普盐试验　本试验用作检查胱氨酸和同型胱氨酸。

A. 试剂

(1) 氢氧化铵(浓液)

(2) 5%的氰化钠水溶液，必需当天配制的新鲜溶液。

(3) 5%的硝普钠水溶液，必需当天配制的新鲜溶液。

B. 操作

(1) 5 毫升新鲜尿液中加入 5 滴试剂(1)。

(2) 再加入 2 毫升试剂(2)，混合，静置 10 分钟。

(3) 再加入 5 滴试剂(3)。

C. 结果

(1) 胱氨酸和同型胱氨酸：深紫色，颜色慢慢减退。

(2) 正常标本：淡褐、粉红或中间色。

4. 组氨酸筛选试验　本试验用作检查组氨酸血症病人。

A. 试剂

(1) 铜溶液

0.2*M* 硫酸铜	0.5 毫升
1.0*M* 柠檬酸钠	1.56 毫升
0.1*M* tris	250 毫升

(2) 二-环己酮草酰二腙 [Bis (cyclohexanone)oxaldihydrazone]试剂

二-环己酮草酰二腙	1.0 毫克
乙醇	0.5 毫升
水	0.5 毫升

B. 操作

按以下次序混合，静置 5 分钟后观察颜色反应。

(1) 铜试剂	4.0 毫升
(3) 尿液(新鲜样本)	0.2 毫升
(3) 二-环己酮草酰二腙试剂	0.25 毫升

C. 结果

(1) 组氨酸血症：无色。

(2) 正常人：蓝色。

粘多糖尿症筛选检查

1. 十六烷三甲基溴化铵试验 (cetyltrimethyl ammomum bromide test)

A. 试剂

指導我們思想的理論基礎是馬克思列寧主義！

(1) 柠檬酸缓冲液(1*M*,pH 6.0)

1*M* 柠檬酸钠	88 毫升
1*M* 盐酸	12 毫升

(2) 十六烷三甲基溴化铵试剂

5 克十六烷三甲基溴化铵溶解于 100 毫升柠檬酸缓冲液中。

B. 操作

(1) 尿(新鲜样本)	5 毫升
(2) 十六烷三甲基溴化铵试剂	1 毫升

(3) 静置 30 分钟

C. 结果

(1) 粘多糖水平在 10 毫克% 以上者，产生混浊沉淀可考虑为粘多糖代谢病或肾小管疾病。

(2) 粘多糖水平在 10 毫克% 以下者，没有沉淀，通常表示标本正常。

2. 甲苯胺蓝试验

A. 试剂

(1) 醋酸钠-盐酸缓冲液

1*N* 醋酸钠	50 毫升
1*N* 盐酸	52.5 毫升

混合，用上面任一种溶液调pH至 2.0，加蒸馏水至 250 毫升。

(2) 甲苯胺蓝试剂

甲苯胺蓝 40 毫克，溶于 100 毫升醋酸钠-盐酸缓冲液(pH 2.0)。

(3) 硫酸软骨素标准溶液。

硫酸软骨素 2 毫克，溶于 1 毫升蒸馏水中。

(4) 3% 醋酸水溶液

B. 操作

(1) 用微量吸管在滤纸上分别点入 15 微升的尿液，另在旁边点入硫酸软骨素标准液 5 微升作为对照。

(2) 用电吹风吹干后，浸入甲苯胺蓝试剂中 30 分钟。

(3) 将染色的滤纸在 3% 醋酸水溶液中漂洗二次。

C. 结果

在浅蓝色的背景上出现紫色的加样点示阳性反应。

3. 尿糖定性试验

按临床化验常规检查尿液的葡萄糖，如检查不出葡萄糖，但临床症状与粘多糖排泄相符合，须作层析检查。常用的尿糖定性试验是班氏试验 (Benedict's test)：

A. 试剂(班氏试剂)：

(1) 硫酸铜结晶 ($CuSO_4 \cdot 12H_2O$)	17.3 克
(2) 枸橼酸钠	173 克
(3) 无水碳酸钠	100 克

加水至 1000 毫升。

B. 操作

耐热试管中加入 0.5 毫升新鲜尿液和 5 毫升班氏试剂，混合后将试管置于沸水浴中加热 5 分钟，冷至室温后观察结果。

C. 结果

颜色反应及测定结果见下表：

颜　色	结果	含量
蓝　色	—	
绿 蓝 色	±	微量
绿色(少量黄色沉淀)	+	约含 0.5% 还原物质
绿棕色(大量黄色沉淀)	++	约含 1% 还原物质
棕黄(土灰)色	+++	约含1.5% 还原物质
深红(砖红)色	++++	约含2.0% 还原物质

C0111474